



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146303** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 9/00
A61K 31/00
A61P 29/00

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

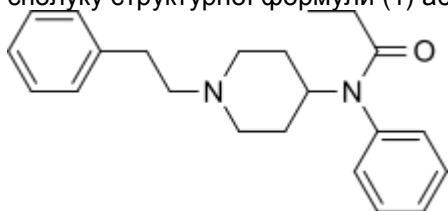
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 04595	(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: 11.02.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.02.2021, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

(57) Реферат:

Заявлений адаптивний спосіб симптоматичного лікування нападів гострого або проривного болю у пацієнта, при якому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



(1).

Пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій дозованій лікарській формі, в кількості, що встановлюють на стадії визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

UA 146303 U

Корисна модель належить до галузі медицини та, зокрема до способів симптоматичного лікування у пацієнта нападів гострого або проривного болю.

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 % пацієнтів, у міру 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.

У міру прогресування онкологічного захворювання у пацієнта, біль, за інтенсивністю, з терпимого, поступово, перетворюється на сильний та постійний, а це, в свою чергу, ускладнює життя пацієнта, пригнічує його фізичний та психоемоційний стан, що впливається у появі у пацієнта зневіри, відчуття безвиході, депресії (аж до психічних розладів) та позбавляє його можливості відчувати себе повноцінним членом суспільства. Тому, окрім основного режиму лікування онкологічного захворювання, пацієнт також проходить цілу програму по симптоматичному знеболенню, призначену зберегти загальну активність пацієнта та не допустити погіршення його фізичного стану та пригнічення психіки.

Сьогодні, раціональний вибір схеми симптоматичного лікування болю при онкологічних захворюваннях залежить від ступеня тяжкості болю, що проявляється у пацієнта, 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 опіоїди, при сильному болю - використовують сильні опіоїди.

Проте, на фоні раціонально підібраної знеболювальної анальгетичної терапії, у пацієнтів, хворих на онкологічне захворювання, досить часто виникає проривний біль, тобто транзиторне загострення болю, порівняно з відносно стабільним та адекватно контрольованим фоновим болем. 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 болем, пацієнти, хворі на онкологічні захворювання, часто страждають від нападів проривного болю, які можуть ще більше посилити негативні наслідки онкологічного захворювання, перераховані вище.

Наразі, для усунення або зменшення інтенсивності проривного болю у пацієнтів, хворих на онкологічне захворювання, додатково до застосування опіоїдів повільного вивільнення або опіоїдів тривалої дії, які використовують для усунення або зменшення інтенсивності фонового болю, застосовують також опіоїди негайного вивільнення або опіоїди короткочасної дії.

Відомий спосіб симптоматичного лікування болю за допомогою опіоїдного лікарського засобу МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД (посилання за адресою: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=40309>). МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД використовують, зокрема, для лікування у пацієнта болю сильної інтенсивності, який виникає при злоякісних

новоутвореннях, інфаркті міокарда, тяжких травмах, підготовці до операції та у післяопераційний період. Відомий спосіб симптоматичного лікування болю полягає в тому, що пацієнту вводять підшкірно або внутрішньом'язово, або повільно внутрішньовенно опіоїдний лікарський засіб МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД, виконаний у формі розчину для ін'єкцій. 1 мл опіоїдного лікарського засобу містить 0,01 г опіоїду морфіну гідрохлориду. При підшкірному або внутрішньом'язовому введенні МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД вводять пацієнту у кількості 1 мл, що є еквівалентним 10 мг морфіну гідрохлориду; при внутрішньовенному введенні МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД вводять пацієнту у кількості 0,5-1 мл, що є еквівалентним 5-10 мг морфіну гідрохлориду.

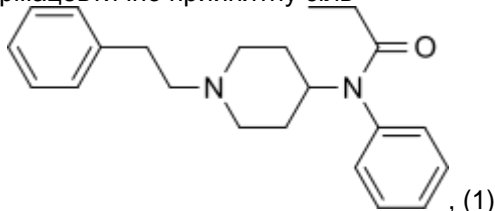
Відомий спосіб симптоматичного лікування болю має суттєвий недолік, який полягає у лікарській формі опіоїдного лікарського засобу МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД. У більшості випадків, для здійснення ін'єкцій або інфузій пацієнту необхідно звертатися до кваліфікованих медичних працівників у лікарню або амбулаторію. Також, є можливість відвідування пацієнта кваліфікованими медичними працівниками вдома та здійснення ін'єкції або інфузії вдома. В обох випадках, існує необхідність залучати кваліфікованих спеціалістів та втрачати багато часу на проведення самої процедури ін'єкції або інфузії (зокрема, якщо враховувати час, витрачений на дорогу до/з лікарні, тощо), що суттєво ускладнює здійснення відомого способу симптоматичного лікування болю. Крім того, якщо пацієнт страждає від проривного болю, який характеризується непередбачуваністю, коротким терміном дії та високою інтенсивністю, то лікування такого виду болю за допомогою відомого способу, що передбачає введення опіоїдного лікарського засобу, виконаного 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 відомого способу лікування пацієнт не має можливості ефективно та швидко подолати напад проривного болю самостійно, застосування відомого способу для симптоматичного лікування нападів проривного болю у пацієнтів, хворих на онкологічні захворювання, є дуже обмеженим, переважно, пацієнтами, які перебувають на стаціонарному режимі лікування у лікарні.

Таким чином, існує незадоволена потреба у ефективних та безпечних способах симптоматичного лікування болю у пацієнтів, які були б зручними у здійсненні, зокрема, протягом довгого періоду часу, та які підходили б як для клінічного, так і для позаклінічного лікування болю у пацієнта.

Суть корисної моделі

Задачею корисної моделі є створення ефективного та безпечного способу симптоматичного лікування різних типів болю, що є зручним у здійсненні, неінвазивним, універсальним та придатним як для клінічного, так і для позаклінічного застосування у пацієнта нападів гострого або проривного болю, ефективних та безпечних способів лікування нападів гострого або проривного болю, зокрема, у пацієнта, хворого на онкологічне захворювання, сприяє покращенню якості життя та психоемоційного стану пацієнта, та може бути адаптований згідно з унікальними особливостями кожного окремого пацієнта, а також зменшує фінансове навантаження на пацієнта.

Поставлена задача вирішується створенням адаптивного способу симптоматичного лікування нападів гострого або проривного болю у пацієнта, при якому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



при якому пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій дозованій лікарській формі, в кількості, що встановлюють на стадії визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб таким чином, що поміщають під язик пацієнта принаймні одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного в твердій дозованій лікарській формі, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, і пацієнт утримує її під язиком до повного розчинення.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний

лікарський засіб за допомогою медичного спеціаліста, або пацієнт сублінгвально вводить опіоїдний лікарський засіб самостійно.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, стадія визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу полягає в тому, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб один або два рази.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, стадія визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу полягає в тому, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз, у кількості, що містить 100 мкг або 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту здійснює медичний спеціаліст.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб в базовій кількості, що містить 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 600 мкг або 800 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу визначають за наявності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу дорівнює базовій кількості лікарського засобу або є більшим, ніж базова кількість лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють при першому використанні пацієнтом опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, при першому використанні пацієнтом опіоїдного лікарського засобу, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та фіксують значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні нападу гострого або проривного болю.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні гострого або проривного болю, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні гострого або проривного болю, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський

засіб у базовій кількості, що містить 400 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз у кількості, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, інтервал часу сублінгвального введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу для лікування двох послідовних нападів гострого або проривного болю становить принаймні дві години.

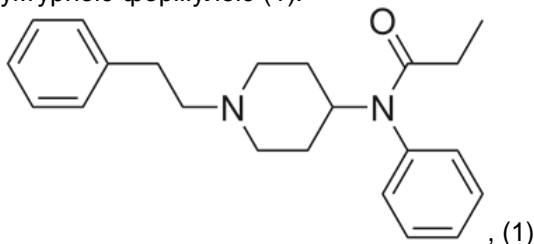
За одним із варіантів здійснення корисної моделі, застосовується для симптоматичного лікування нападів проривного болю у дорослих пацієнтів на фоні опіоїдної терапії хронічного болю при онкологічних захворюваннях.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, застосовується для симптоматичного лікування нападів гострого болю.

Вибір для запропонованого симптоматичного способу лікування болю саме сублінгвального способу введення опіоїдного лікарського засобу, є найбільш оптимальним рішенням для пацієнтів, зокрема, хворих на онкологічні захворювання, оскільки дозволяє досягти швидкого усунення нападів гострого або проривного болю, у поєднанні з простотою та зручністю здійснення. Слизова оболонка під'язикової області людини є найбільш проникною областю ротової порожнини, та має найменшу товщину серед інших слизових оболонок ротової порожнини (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, згідно з запропонованим способом, 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 опіоїдного лікарського засобу до вживання пацієнтом їжі та напоїв, а також простоту самостійного введення пацієнтом опіоїдного лікарського засобу згідно з запропонованим способом.

Опіоїдний лікарський засіб - комбінація речовин (одного або більше опіоїдів та допоміжних речовин), що має властивості та призначення для лікування або профілактики захворювань у людей. Згідно з запропонованим способом, опіоїдний лікарський засіб як опіоїд містить хімічну сполуку структурної формули (I)

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



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

Хімічна сполука структурної формули (1) швидко всмоктується через слизову оболонку ротової порожнини. Абсолютна біодоступність при сублінгвальному введенні становить 76 %. Середня максимальна концентрація у плазмі становить 0,2-1,3 нг/мл і досягається через 22,5-240 хвилин після сублінгвального введення. Хімічна сполука структурної формули (1) зв'язується з білками плазми на близько 80-85 %, об'єм розподілення у стаціонарному стані становить близько 3-6 л/кг. Метаболізується до неактивних метаболітів й виводиться з сечею та фекаліями. Після сублінгвального введення хімічної сполуки структурної формули (1) основний період напіввиведення становить близько 7 годин.

Додатково, опіоїдний лікарський засіб згідно з запропонованим способом, може містити принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Для виготовлення опіоїдного лікарського засобу, згідно зі способом, за технічним рішенням використовують такі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які дозволяють забезпечити одержання опіоїдного лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі, що характеризується прийнятними органолептичними властивостями, фізико-хімічними показниками та гарними

показниками термінів зберігання.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у складі опіоїдного лікарського засобу, згідно зі способом, за технічним рішенням можна застосовувати принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, вибрану з групи, яка складається з

5 формують речовин, ковзних агентів, змашувальних агентів, зв'язувальних агентів, зволожуючих агентів, прискорювачів адсорбції, біоадгезивних агентів, розпушувачів, агентів набухання, консервантів, поверхнево-активних речовин, регуляторів рН, коригентів смаку, коригентів запаху.

Як формують речовини можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики формують 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.

15 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), поліетиленгліколи тощо.

20 Як змашувальні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики змашувальні 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 трьохосновний 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

30 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 (мікрористалічну целюлозу тощо), крохмалі, та/або модифіковані крохмалі (карбоксиметилкрохмаль, натрію крохмаль гліколят тощо), альгінову кислоту, альгінат натрію і т.п., або їх суміші.

35 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.

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

Крім того, згідно зі способом за технічним рішенням, опіоїдний лікарський засіб може бути виконаний в шипучій твердій дозованій лікарській формі, за рахунок введення до складу лікарського засобу кислотного та основного агента. Як кислотні агенти можна застосовувати

45 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.

50 Згідно зі способом за технічним рішенням, опіоїдний лікарський засіб може бути виконаний в будь-якій придатній для введення пацієнту формі, наприклад круглій, овальній, трикутній, ромбовидній, формі капсули тощо. Діаметр одиниці лікарського засобу, виконаного в сублінгвальній твердій дозованій формі може становити від 2 мм до 14 мм, а товщина - від 0,5 мм до 3 мм, переважно діаметр може становити 3 мм і товщина може становити 0,75 мм.

55 Згідно зі способом за технічним рішенням, опіоїдний лікарський засіб може бути запакований у будь-яке фармацевтично прийнятне пакування, для зручного та ефективного зберігання.

Для повністю виробництва опіоїдного лікарського засобу згідно зі способом за технічним рішенням, виконаного в твердій дозованій лікарській формі, можуть бути застосовані будь-які

технологічні схеми та обладнання, відомі спеціалістам в даній області техніки та прийнятні в даній області техніки для виробництва лікарських засобів.

Згідно з суттю технічного рішення, адаптивний спосіб симптоматичного лікування нападів гострого або проривного болю може застосовуватись, починаючи з другої сходинки «драбини знеболення ВООЗ» при наявності у пацієнта (зокрема, хворого на онкологічне захворювання) помірного (4-6 балів по 10-бальній шкалі оцінки інтенсивності болю) та сильного проривного болю (7 та більше балів по 10-бальній шкалі оцінки інтенсивності болю) на фоні опіоїдної терапії хронічного болю (наприклад, морфіном).

Рекомендований режим лікування, згідно зі способом за технічним рішенням, передбачає сублінгвальне введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу не більше чотирьох разів на добу, з інтервалом часу між двома послідовними сублінгвальними введеннями опіоїдного лікарського засобу щонайменше 2 години. Такий режим дозволяє досягнути у пацієнта ефективного знеболення протягом необхідного періоду часу, без необхідності частого введення пацієнту лікарського засобу. При цьому сублінгвальне введення опіоїдного лікарського засобу включає введення сублінгвальної таблетки якомога глибше під язик та повне розчинення сублінгвальної таблетки, уникаючи розсмоктування, розжовування або ковтальних рухів.

При цьому технічним рішенням передбачено, що введення опіоїдного лікарського засобу здійснюється пацієнтом самостійно або за допомогою медичного спеціаліста.

Для попередження передозування опіоїдним лікарським засобом, заявлений адаптивний спосіб симптоматичного лікування нападів гострого або проривного болю може включати стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу, наприклад, при першому введенні пацієнту опіоїдного лікарського засобу, або для уточнення та адаптування дозування лікарського засобу для досягнення необхідного терапевтичного ефекту у пацієнта.

При першому введенні пацієнту опіоїдного лікарського засобу, на стадії визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб у якомога меншій кількості, щоб запобігти важких побічних явищ, що можуть виникнути на тлі передозування опіоїдним лікарським засобом або індивідуальної реакції організму пацієнта. Якщо невелика кількість опіоїдного лікарського засобу не призводить до усунення у пацієнта болю, кількість опіоїдного лікарського засобу поступово збільшують під наглядом медичного спеціаліста, до такої кількості опіоїдного лікарського засобу, яка дозволить забезпечити прояв у пацієнта терапевтичного ефекту та досягти ефективного знеболення.

Згодом, під час лікування пацієнта, зокрема, хворого на онкологічне захворювання, може виникнути ситуація, коли кількість опіоїдного лікарського засобу, яка раніше була ефективною, вже не призводить до досягнення у пацієнта терапевтичного ефекту, або терапевтичний ефект не є тривалим (наприклад, якщо напади гострого або проривного болю виникають у пацієнта частіше, ніж чотири рази на добу). В цьому випадку медичний спеціаліст може повторно здійснити стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу, на якій пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб у кількості, що є була ефективною при лікуванні останнього нападу гострого або проривного болю, поступово збільшуючи кількість опіоїдного лікарського засобу під наглядом медичного спеціаліста, до такої кількості опіоїдного лікарського засобу, яка дозволить забезпечити прояв у пацієнта терапевтичного ефекту та досягти ефективного знеболення.

Таким чином, режим лікування, згідно зі способом за технічним рішенням, може бути адаптований медичним спеціалістом на будь-якому етапі лікування пацієнта, згідно з індивідуальними потребами кожного окремого пацієнта. В результаті, досягається ефективне та тривале знеболення у пацієнта, безпечне - без ризику передозування опіоїдним лікарським засобом. Окрім цього, використання опіоїдного лікарського засобу у невеликих кількостях зменшує фінансове навантаження на пацієнта, зокрема, при тривалому (пожиттєвому) лікуванні.

Приклад 1

Самостійне сублінгвальне введення опіоїдного лікарського засобу пацієнт здійснює таким чином: пацієнт самостійно розпаковує упаковку опіоїдного лікарського засобу, яка являє собою картонну коробку, за необхідності - ознайомлюється з буклетом інструкції по використанню опіоїдного лікарського засобу, самостійно дістає одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), з чарункової упаковки, яка являє собою блістер, самостійно поміщає одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), під язик та утримує одну одиницю опіоїдного

лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), під язиком до повного її розчинення, уникаючи ковтання слини, вживання їжі та напоїв, куріння тощо.

Приклад 2

5 Сублінгвальне введення опіоїдного лікарського засобу пацієнту за допомогою медичного спеціаліста здійснюють таким чином: медичний спеціаліст розпаковує упаковку опіоїдного лікарського засобу, яка являє собою картонну коробку, за необхідності - ознайомлюється з буклетом інструкції по використанню опіоїдного лікарського засобу, дістає одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), з чарункової упаковки, яка являє собою blister, поміщає одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), під язик пацієнта, та пацієнт утримує одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного у формі сублінгвальної таблетки, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) під язиком до повного її розчинення, уникаючи ковтання слини, вживання їжі та напоїв, куріння тощо.

Приклад 3

Стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу при першому введенні пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином: пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб згідно зі способом з Прикладу 2 у
20
такій кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1). Через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу, медичний спеціаліст здійснює контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту. Якщо у пацієнта терапевтичний ефект був досягнений та біль усунуто, то кількість опіоїдного лікарського засобу, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), фіксують для подальшого застосування при наступних нападах гострого або проривного болю у пацієнта. Якщо терапевтичний ефект не був досягнений та біль не усунуто, пацієнту через 30 хвилин після попереднього сублінгвального введення опіоїдного лікарського засобу додатково сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1).

Якщо після того, як пацієнту додатково було сублінгвально введено опіоїдний лікарський засіб другий раз, терапевтичний ефект був досягнений та біль усунуто, то при лікуванні у пацієнта наступного нападу гострого або проривного болю, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, у кількості, що дорівнює сумарній кількості опіоїдного лікарського засобу з обох введень опіоїдного лікарського засобу при попередньому нападі гострого або проривного болю (200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1)). Якщо у пацієнта терапевтичний ефект не був досягнений та біль не усунуто, то при наступному нападі гострого або проривного болю пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, у кількості, що є більшою, ніж сумарна кількість опіоїдного лікарського засобу з обох введень опіоїдного лікарського засобу при попередньому нападі гострого або проривного болю (300 мкг хімічної сполуки структурної формули (1)).

Приклад 4

Стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином: пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб згідно зі способом з Прикладу 1 у такій кількості, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1). Через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу, медичний спеціаліст здійснює контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту. Якщо у пацієнта терапевтичний ефект був досягнений та біль усунуто, то кількість опіоїдного лікарського засобу, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), фіксують для подальшого застосування при наступних нападах гострого або проривного болю у пацієнта. Якщо терапевтичний ефект не був досягнений та біль не усунуто, пацієнту через 30 хвилин після попереднього сублінгвального введення опіоїдного лікарського засобу додатково сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1).

Якщо після того, як пацієнту додатково було сублінгвально введено опіоїдний лікарський засіб другий раз, терапевтичний ефект був досягнений та біль усунуто, то при лікуванні у пацієнта наступного нападу гострого або проривного болю, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, у кількості, що дорівнює сумарній кількості опіоїдного лікарського засобу з обох введень опіоїдного лікарського засобу при попередньому нападі гострого або проривного болю (300 мкг хімічної сполуки структурної формули (1)). Якщо у пацієнта терапевтичний ефект не був досягнений та біль не усунуто, то при наступному нападі гострого або проривного болю пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, у кількості, що

є більшою, ніж сумарна кількість опіоїдного лікарського засобу з обох введень опіоїдного лікарського засобу при попередньому нападі гострого або проривного болю (400 мкг хімічної сполуки структурної формули (1)).

Приклад 5

5 Було проведено нерандомізоване, відкрите, багатоцентрове клінічне дослідження по визначенню ефективності способу за технічним рішенням для симптоматичного лікування проривного болю у онкологічних хворих.

10 Дослідження включало двотижневу фазу визначення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу та дванадцятижневу фазу симптоматичного лікування у пацієнтів проривного болю з використанням визначеної терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу. У фазі симптоматичного лікування проривного болю пацієнти самостійно вводили опіоїдний лікарський засіб, виконаний у формі сублінгвальної таблетки при появі симптомів проривного болю.

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

20 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 терапевтичну дозу опіоїдного лікарського засобу, яка в середньому становила 507,5 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), а середня тривалість лікування становила 149 діб.

25 Анкетування виявило суттєву задоволеність способом симптоматичного лікування за технічним рішенням через 6 місяців після початку симптоматичного лікування та наприкінці симптоматичного лікування, порівняно з періодом відбору ($p \leq 0,01$). Опіоїдний лікарський засіб добре переносився і не сприяв розвитку небезпечних побічних явищ, які зазвичай притаманні опіоїдним лікарським засобам. У 49 пацієнтів розвинулися побічні явища при введенні опіоїдного лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, які проявлялися у нудоті (8,6 %), запорі (5,8 %) та сонливості (5,8 %). При цьому опіоїдний лікарський засіб не викликав подразнення слизової оболонки під'язикової області.

30 Таким чином, спосіб за технічним рішенням сприяє ефективному симптоматичному лікуванню нападів проривного болю, і при цьому не викликає у пацієнтів небезпечних побічних явищ.

Приклад 6

35 Було проведене рандомізоване, перехресне, двічі сліпе плацебо-контрольоване та несліпе, контрольоване активним лікарським засобом дослідження по оцінці ефективності та безпечності способу симптоматичного лікування за технічним рішенням.

40 До дослідження було залучено 51 пацієнта, що страждали від різних видів онкологічних захворювань та проходили симптоматичне лікування хронічного болю сильними опіоїдними лікарськими засобами та вживали пероральний опіоїдний лікарський засіб для усунення нападів проривного болю. Дослідження включало три періоди введення, в які було рандомно досліджено дві різні дози опіоїдного лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням (1/25 та 1/50 від дози перорального опіоїду для усунення проривного болю), який містить хімічну сполуку структурної формули (1), та активного контролю. Опіоїдний лікарський засіб вводили три рази за кожен період введення (загалом дев'ять разів) для лікування проривного болю. При цьому у двічі сліпих умовах за кожен період введення рандомно вводили дві дози опіоїдного лікарського засобу та одну дозу плацебо (всього три дози). Як активний контроль застосовували пероральний морфін.

50 Первинний показник ефективності лікування - різниця у інтенсивності болю у пацієнта через 30 хвилин після введення опіоїдного лікарського засобу, який містить хімічну сполуку структурної формули (1), порівняно з інтенсивністю болю одразу після введення.

Вторинний показник ефективності - зникнення болю у пацієнта через 30 та 60 хв після введення, потреба пацієнта у додатковій дозі через 30 хв після введення опіоїдного лікарського засобу, який містить хімічну сполуку структурної формули (1), та загальна оцінка стану пацієнта через 60 хв після введення.

55 Показники ефективності виявили, що спосіб лікування за технічним рішенням є значно ефективнішим за введення плацебо, і не менш ефективним, ніж лікування пероральним морфіном.

60 З 51 пацієнта, 9 пацієнтів (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 способу за технічним рішенням, полягає у наступному.

Спосіб за технічним рішенням є ефективним та безпечним для лікування гострого або проривного болю, про що свідчать результати клінічних досліджень. Спосіб лікування за технічним рішенням є значно більш ефективним за введення плацебо і не поступається у ефективності лікуванню сильними опіоїдними лікарськими засобами, наприклад морфіном. При цьому застосування способу за технічним рішенням вкрай рідко призводить до розвитку у пацієнтів небезпечних побічних явищ (наприклад, пригнічення дихальної активності), а найбільш часті побічні явища представлені нудотою, запором та сонливістю.

Особливою перевагою способу за технічним рішенням є зручність його здійснення та можливість самостійного введення опіоїдного лікарського засобу згідно зі способом за технічним рішенням у будь-якому місці та без допомоги медичних спеціалістів, що забезпечує спрощення здійснення способу лікування у пацієнта нападів гострого або проривного болю, який є можливим для втілення як в клінічних, так і в позаклінічних умовах.

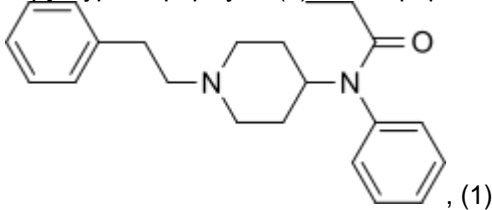
Спосіб за технічним рішенням є неінвазивним, тому не викликає у пацієнта додаткових неприємних відчуттів, а можливість швидкого та ефективного усунення болю у пацієнта при появі перших ознак болю забезпечує суттєве покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнта.

Адаптивність способу за технічним рішенням дозволяє в будь-який період симптоматичного лікування болю та для будь-якого індивідуального пацієнта використовувати опіоїдний лікарський засіб в оптимальній кількості, що забезпечує ефективність та безпечність втілення способу за технічним рішенням та зменшує фінансове навантаження на пацієнта, яке виникає при довгостроковому або пожиттєвому лікуванні (зокрема, онкологічних захворювань).

Наведені приклади здійснення технічного рішення жодним чином не обмежують його, а викладені лише з ілюстративною метою.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Адаптивний спосіб симптоматичного лікування нападів гострого або проривного болю у пацієнта, при якому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



який **відрізняється** тим, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій дозованій лікарській формі, в кількості, що встановлюють на стадії визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

2. Адаптивний спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб таким чином, що поміщають під язик пацієнта принаймні одну одиницю опіоїдного лікарського засобу, виконаного в твердій дозованій лікарській формі, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, і пацієнт утримує її під язиком до повного розчинення.

3. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб за допомогою медичного спеціаліста, або пацієнт сублінгвально вводить опіоїдний лікарський засіб самостійно.

4. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що стадія визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу полягає в тому, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб один або два рази.

5. Адаптивний спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що стадія визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу полягає в тому, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз, у кількості, що містить 100 мкг або 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі,

здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

6. Адаптивний спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту здійснює медичний спеціаліст.

5 7. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб в базовій кількості, що містить 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 600 мкг або 800 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

10 8. Адаптивний спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу визначають за наявності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту.

9. Адаптивний спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу дорівнює базовій кількості лікарського засобу або є більшим, ніж базова кількість лікарського засобу.

15 10. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1, 4-9, який **відрізняється** тим, що стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють при першому використанні пацієнтом опіоїдного лікарського засобу.

11. Адаптивний спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що при першому використанні пацієнтом опіоїдного лікарського засобу, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та фіксують значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

12. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1, 4-9, який **відрізняється** тим, що стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні нападу гострого або проривного болю.

13. Адаптивний спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні гострого або проривного болю, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, у кількості, що містить 100 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

14. Адаптивний спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту при симптоматичному лікуванні гострого або проривного болю, стадію визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу здійснюють таким чином, що пацієнту сублінгвально вводять один раз опіоїдний лікарський засіб у базовій кількості, що містить 400 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, та, за відсутності прояву у пацієнта терапевтичного ефекту, пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб другий раз, у кількості, що містить 200 мкг хімічної сполуки структурної формули (1), через 15-30 хвилин після введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу другий раз здійснюють контроль прояву у пацієнта терапевтичного ефекту та визначають значення терапевтично ефективної дози опіоїдного лікарського засобу.

15. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що інтервал часу сублінгвального введення пацієнту опіоїдного лікарського засобу для лікування двох послідовних нападів гострого або проривного болю становить принаймні дві години.

16. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-15, який **відрізняється** тим, що застосовується для симптоматичного лікування нападів проривного болю у дорослих пацієнтів на фоні опіоїдної терапії хронічного болю при онкологічних захворюваннях.
17. Адаптивний спосіб за будь-яким з пп. 1-15, який **відрізняється** тим, що застосовується для симптоматичного лікування нападів гострого болю.
- 5