



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **61390** (13) **U**
(51) МПК
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СУБЛІНГВАЛЬНА ТАБЛЕТКА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДОМАШНІХ УМОВАХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ВІДМІНИ ТА АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМУ

1

(21) u201010836

(22) 08.09.2010

(24) 25.07.2011

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) СІНГХ НАВІН ЧАНДРА

(73) СПІЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО З ІНОЗЕМНИМИ ІНВЕСТИЦІЯМИ "ФАРМАКЕР ЛТД" У ФОРМІ ТОВАРИСТВА З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ

(57) 1. Сублінгвальна таблетка, яка містить бупренорфін гідрохлорид та налоксон гідрохлорид, яка **відрізняється** тим, що містить бупренорфін гідрохлорид та налоксон гідрохлорид у кількісному співвідношенні від 3:1 до 5:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно та фармацевтично прийнятні допоміжні інгредієнти.

2. Сублінгвальна таблетка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить бупренорфін гідрохлорид та налоксон гідрохлорид у кількісному співвідношенні 4:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно.

3. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить бупренорфін гідрохлорид в еквіваленті на бупренорфін в кількості від 1,5 мг до 9 мг і призначена для застосування в домашніх умовах для лікування синдрому

2

му відміни та/або абстинентного синдрому у пацієнта, що має наркотичну залежність або толерантність до опіоїдів.

4. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що як ділюєнт містить манітол.

5. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що як дезінтегрант містить кукурудзяний крохмаль.

6. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що як зв'язувальний агент містить полівінілпіролідон K-30.

7. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що як буферний агент містить цитринову кислоту та цитрат натрію у співвідношенні 6-7 : 2-3 масових часток відповідно.

8. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що як підсолоджувач містить стеарат магнію та ацесульфам калію у співвідношенні 3-4 : 10 масових часток відповідно.

9. Сублінгвальна таблетка за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що як ароматизатор містить натуральний ароматизатор лимона або лайму.

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини і стосується фармакологічного лікування синдрому відміни та/або абстинентного синдрому у пацієнтів з опіоїдною залежністю або толерантністю.

Об'єктом даної корисної моделі є сублінгвальна таблетка, яка містить бупренорфін гідрохлорид та налоксон гідрохлорид у кількісному співвідношенні від 3:1 до 5:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно та фармацевтично прийнятні допоміжні інгредієнти. Таблетка призначена для лікування синдрому відміни або абстинентного синдрому у пацієнта, що має наркотичну залежність або толерантність до опіоїдів. Таблетка призначена для застосування в домашніх умовах.

Бупренорфін (Buprenorphine- [5a,7a(S)]-17-(Cyclopropylmethyl)-a-(1,1- dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy-a-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol – CAS) є анальгетиком, який має виражені наркотичні агоністичні-антагоністичні властивості. Бупренорфін подібний до інших опіоїдів, таких, як морфін, кодеїн та героїн, однак викликає менший ейфорійний ефект, і, таким чином, може більш успішно застосовуватися для припинення прийому наркотичних речовин.

Бупренорфін є частковим агоністом μ -рецепторів і частковим антагоністом μ -рецепторів опіатів. Бупренорфін зв'язується з μ -рецепторами настільки сильно, що він пригнічує дію інших агоністів. Але разом з цим його власна активність у

(19) **UA** (11) **61390** (13) **U**

відношенні до μ - та δ -рецепторів дуже низька, а до κ -рецепторів не визначається. Завдяки цим властивостям, бупренорфін пригнічує потребу в застосуванні інших опіоїдів, при цьому залежність до нього самого практично не виникає.

Клінічними випробуваннями виявлено, що бупренорфін є сильнодіючим опіатним анальгезуючим засобом з частково антагоністичними властивостями, який не спричиняє психодислептичної дії, визначеної в інших опіатних анальгетиків. Тими ж дослідженнями було виявлено, що бупренорфін ефективно проявляє замісну дію при абстинентному синдромі та синдромі відміни в одноразових дозах від 2 до 8 мг та у добовій дозі від 6 до 24 мг при сублінгвальному застосуванні.

Випробуваннями на тваринах показано, що бупренорфін виявляє як агоністичну (морфіноподібну) так і антагоністичну дію. Однак, на основі досліджень залежності у тварин та людини було зроблено висновок про те, що бупренорфін не викликає суттєвої фізичної залежності, що було показано дослідями на тваринах, які самостійно споживали препарати та зміною ейфорійної дії на людей після наркотичної дії. Тим не менш, бупренорфін викликає у деяких пацієнтів побічні ефекти, характерні для опіатних агоністів, такі як нудота та блювання, закріп та пригнічення дихання, хоча існує визначений певний рівень його дії по пригніченню дихання, що є наслідком його частково агоністичних властивостей.

Бупренорфін є частковим агоністом опіоїдного μ -рецептора, який може використовуватися для фармакологічного лікування опіоїдної залежності в умовах стаціонарного лікування, що було погоджено FDA у 2002 р.

Настановами рекомендується призначати дозування під безпосереднім наглядом із наступними багаторазовими відвідуваннями лікувального закладу протягом першого тижня. Також пропонувалося лікування бупренорфіном в загальних лікувальних закладах та застосування вдома, за відсутності безпосереднього нагляду.

Несподівано у ході досліджень було встановлено той факт, що домашнє застосування бупренорфіну виявилось виправданим та безпечним. Початкові ускладнення траплялися у межах очікування.

Показники безпечності та низький рівень протипоказань бупренорфіну дозволяють йому бути призначеним фаховим лікарем для застосування поза межами закладів із посиленням режимом, які часто мають неприємне оточення, яким супроводжується лікування залежності від певних речовин, зокрема присутність метадону. Але, не дивлячись на обнадійливі результати, призначення бупренорфіну затримується відносно зростаючої потреби лікування опіоїдної залежності, що поставила в останні роки внаслідок зростаючого зловживання опіоїдами та тривалого нехтування лікуванням більшістю героїн-залежних.

Опіоїдні антагоністи поєднують із певними опіоїдними агоністами для запобігання зловживанню опіоїдними агоністами, які вводяться парентерально.

Налоксон (Naloxone-(5a)-4,5-Epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)morphinan-6-one – за номенклатурою CAS, MHN 1-M-аліп-14-гідроксиноргідроморфінону) є специфічним наркотичним опіоїдним антагоністом, який майже повністю нейтралізує дію агоніста. Налоксон блокує ефекти опіоїдів, таких, як морфін, кодеїн та героїн.

Підшкірне введення налоксону в дозі до 12 мг не призводить до появи суб'єктивно помітної дії, а 24 мг налоксону викликає лише легку сонливість. Внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення людині малих доз (0,4-0,8 мг) налоксону запобігає дії морфіноподібного опіоїдного агоніста або швидко усуває її. Повідомлялося, що 1 мг налоксону внутрішньовенно повністю блокує дію 25 мг героїну. Дія налоксону виявляється майже негайно після внутрішньовенного введення. Наркотична речовина абсорбується після перорального введення, але, як повідомлялось, швидко метаболізується на неактивну форму при першому проходженні через печінку і, відповідно до наявних в літературі даних, справляє значно менший ефект, ніж при парентеральному введенні. У літературі є дані про те, що пероральна доза понад 1 г може майже повністю метаболізуватись протягом менш ніж 24 годин. Повідомлялось, що 25 % налоксону абсорбується при сублінгвальному введенні (Weinberg та ін., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics [Сублінгвальна абсорбція деяких опіоїдних анальгетиків], Clin. Pharmacol. Ther. (1988); 44:335-340).

При сублінгвальному застосуванні всмоктування відбувається дуже повільно, максимальні рівні у плазмі крові спостерігаються через 90-120 хвилин. Біодоступність при внутрішньом'язовому застосуванні нижча, ніж при сублінгвальному і складає приблизно 13 %. Метаболізм основним чином відбувається в печінці шляхом N-деалкілювання. Виведення метаболітів проходить через травний тракт.

В сироватці крові рівень бупренорфіну та налоксону максимально високі при сублінгвальному прийомі препарату бупренорфіну та налоксону. Серед пацієнтів спостерігалася досить широка варіабельність сублінгвальної абсорбції препарату, однак серед здорових осіб варіабельність була низькою.

І Стах, і AUC бупренорфіну підвищувались в лінійній залежності при підвищенні дози (в межах 4-16 мг), однак це підвищення не було прямо пропорційне відносно дози.

Налоксон не впливає на фармакокінетику бупренорфіну. Рівні налоксону були значно менші, ніж потрібні для визначення пропорційності дози. Налоксон у трьох дозуваннях 1 мг, 2 мг і 4 мг не досягав рівнів кількісного визначення (0,05 нг/мл) у 7 з 8 досліджуваних осіб через 2 години. У більшості досліджених при збільшенні дози спостерігалася тенденція до збільшення концентрації налоксону в сироватці крові.

Середній пік рівнів налоксону коливався в межах від 0,11 до 0,28 нг/мл в діапазоні доз від 1 до 4 мг.

Незаперечним є той факт, що пацієнти, зокрема наркозалежні, іноді зловживають фармацевти-

чними продуктами. Наприклад, певна доза опіоїдного агоніста може виявитись більш сильної дією при парентеральному введенні, ніж при пероральному введенні такої самої дози. Деякі композиції можуть використовуватись не за призначенням для отримання опіоїдного агоніста, що там міститься, і використовуватись для незаконних цілей. Особи, які зловживають наркотиками, іноді навмисно подрібнюють препарати опіоїдних агоністів із контрольованим вивільненням, щоб забезпечити негайне вивільнення опіоїду, що там міститься, після перорального або парентерального введення. Опіоїдні антагоністи поєднують із певними опіоїдними агоністами для запобігання зловживанню опіоїдними агоністами, які вводяться парентерально. Так, налоксон включається в оральні та сублінгвальні препарати різних опіатів з метою запобігання парентерального зловживання цих препаратів, при цьому зберігається анальгезуюча та замісна дія опіату.

З попереднього рівня техніки відоме застосування пентазоцину і налоксону негайного вивільнення у таблетках, що продаються та є комерційно доступними під маркою Talwin®Nx від Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx містить пентазоцину гідрохлорид негайного вивільнення, еквівалентний 50 мг бази, та налоксону гідрохлорид, еквівалентний 0,5 мг бази. З 1978 року в Німеччині для подолання болю використовують лікування поєднанням у незмінному співвідношенні тилідину (50 мг) та налоксону (4 мг) (ValoronON, Goedecke).

Якщо бупренорфін і налоксон застосовуються в ін'єкції, налоксон блокує ефекти бупренорфіну, що веде до виникнення симптомів абстиненції у осіб з наркотичною залежністю. При застосуванні під язик налоксон не впливає на дію бупренорфіну.

Фіксоване поєднання бупренорфіну та налоксону було запропоноване у 1991 році в Новій Зеландії (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) для лікування болю.

В GB-A-2150832 описано анальгезуючі лікарські засоби до складу яких входить декілька компонентів в сублінгвальній або парентеральній лікарській формі, які містять активну дозу бупренорфіну та налоксону в кількості, достатній, щоб викликати відразу до приймання наркотичу шляхом парентерального введення, але недостатню для того, щоб поставити під загрозу дію бупренорфіну. Переважно парентеральна лікарська форма, відповідно до зазначеного патенту, містить налоксон і бупренорфін в масовому співвідношенні від 1:3 до 1:1 та сублінгвальна форма - в масовому співвідношенні від 1:2 до 2:1.

Було визначено, що субклінічні рівні доз бупренорфіну уможливорюються й посилюються за рахунок низьких доз налоксону. Взаємодія між лікарськими засобами є синергічною взаємодією і більша, ніж адитивні ефекти окремих ліків.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі, за сукупністю ознак, є винахід "Сублінгвальна таблетка з покриттям, що містить опіоїдний анальгетик" (патент України №88509, опублікований 26.10.2009). Об'єкт зазначеного винаходу стосується сублінгвальної таблетки з покриттям, яка містить спресовану серцевину, ві-

льну від фармацевтично активної речовини, що містить один чи більше розріджувачів, та покриття, що містить активну речовину. Патент, серед іншого, стосується використання опіоїдних анальгетиків, придатних для сублінгвального введення, таких, як бупренорфін, норбупренорфін, фентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, метадон, леморан, морфін, гідроморфон, оксиморфон кодеїн, оксикодон, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятних солей, для виробництва сублінгвальної таблетки з покриттям за згаданим винаходом. Оскільки, активна речовина у даному випадку може бути об'єктом зловживання, то спресована серцевина сублінгвальної таблетки може, необов'язково, містити засоби для обмеження чи запобігання такого зловживання. Частковий антагоніст опіатів - бупренорфін, показаний для лікування опіатної залежності, і таблетки з його вмістом можуть бути використані наркозалежними особами не за прямим призначенням, а з метою внутрішньовенного або назального введення. У цьому конкретному випадку, спресована серцевина запропонованої у UA88509 сублінгвальної таблетки може містити антагоністи рецепторів морфіну, що не поглинаються сублінгвально та швидко інактивуються після орального введення, наприклад налоксон, у формі гідрохлориду. При цьому, коли таблетку з покриттям, за винаходом (UA88509), безпосередньо вводять сублінгвально, лише активна речовина надходить у загальний кровообіг та діє, а антагоніст, зі свого боку, не поглинається.

З іншого боку, якщо таблетка солюбілізована або перемелена з метою внутрішньовенного або назального введення, антагоніст зв'язаний із рецепторами морфіну та, таким чином, перешкоджає дії активної речовини. Такий антагоніст не вважається фармацевтично активною речовиною, оскільки він діє тільки тоді, коли таблетку з покриттям, за зазначеним винаходом, не вводять безпосередньо сублінгвально або орально.

Таблетка згідно з UA88509 має такий склад для сублінгвального введення, який може швидко вивільняти активну речовину та дозволяє її негайне поглинання, а вивільнення не залежить від швидкості розпаду або від твердості таблетки. Однак залишається можливість відділення наркотичної складової, так як вона відокремлена від налоксону і міститься у покривному шарі. Крім того, запропонована у патенті таблетка є переважно придатною у терапії лікування сильного болю, зокрема лікування сильного ракового болю.

На рівні техніки все ще існує потреба у засобі, що містить опіоїдний агоніст, який би характеризувався високою ефективністю при лікуванні синдрому відміни та абстинентного синдрому у пацієнтів з наркотичною залежністю та/або толерантністю до опіоїдів, при цьому засіб був би непридатним для відокремлення та зловживання наркотичними речовинами, при цьому засіб повинен бути придатним для використання пацієнтами за межами спеціалізованих лікувальних закладів.

Технічною задачею, на вирішення якої направлена запропонована корисна модель є забезпечення сублінгвальної таблетки, придатної та зруч-

ної для застосування в домашніх умовах за межами спеціалізованих лікувальних закладів для лікування синдрому відміни та абстинентного синдрому. Вказана таблетка містить бупренорфін гідрохлорид та налоксону гідрохлорид у кількісному співвідношенні від 3:1 до 5:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно та фармацевтично прийнятні допоміжні інгредієнти. Таблетка призначена для використання пацієнтами з наркотичною залежністю та/або толерантністю до опіоїдів, характеризується високою ефективністю при лікуванні синдрому відміни та абстинентного синдрому, при цьому таблетка є непридатною для відокремлення та зловживання наркотичними речовинами.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі полягає в забезпеченні придатної та зручної для використання у домашніх умовах за межами спеціалізованих лікувальних закладів сублінгвальної таблетки, яка завдяки вдало підбраному якісному та кількісному складу компонентів непридатна для відокремлення та вилучення з неї наркотичної складової для зловживання пацієнтами. Запропонована сублінгвальна таблетка дозволяє людям, які проходять курс позбавлення від наркотичної залежності та/або мають толерантність до опіоїдів проходити курс замісної терапії у більш психологічно комфортних для них умовах за межами спеціалізованих закладів, атмосфера яких часто є несприятливою та гнітючою для пацієнта, є такою, що викликає супротив до лікування. Це у свою чергу дозволяє підвищити вплив терапії на пацієнта та забезпечує високу ефективність лікувального процесу. Крім того, запропонована сублінгвальна таблетка має переваги порівняно з відомими з рівня техніки при використанні активних речовин, оскільки надходження в організм є дуже швидким через значну проникність та васкуляризацію слизової оболонки ротової порожнини. Це призводить до можливості одержання більш швидкого ефекту порівняно із тим, що досягається при оральному введенні. Також, сублінгвальне введення запобігає швидкому метаболізму та втраті терапевтичної активності, через дію шлунку та ферментів печінки, як це відбувається при оральному введенні.

Дана корисна модель ґрунтується на тому спостереженні, що композиції в сублінгвальній лікарській формі, які містять активну дозу бупренорфін та налоксону виявилися ефективними для використання пацієнтами з наркотичною залежністю та/або толерантністю до опіоїдів у домашніх умовах за межами спеціалізованих лікувальних закладів, при лікуванні синдрому відміни та абстинентного синдрому.

Домашнє застосування запропонованої сублінгвальної таблетки виявилось виправданим та безпечним. На початку ускладнення траплялися у межах очікування. Бупренорфін хоча і є сильнодіючим опіатним частково антагоністичним анальгезуючим засобом, однак не спричиняє психодислептичної дії, визначеної в інших опіатних анальгетиків.

Зрозуміло, що терміни "бупренорфін" та "налоксон", як вони використовуються тут, вважають-

ся такими, що охоплюють не лише основи, але й їхні фармацевтично прийнятні солі та похідні, зокрема переважними солями є гідрохлориди.

Бажано складати композиції із одиничними дозованими лікарськими формами, тобто, фізично дискретні одиниці, які містять відповідні кількості бупренорфін та налоксону разом із фармацевтично прийнятними розріджувачами та/або носіями. Такі одиничні дозовані лікарські форми для сублінгвального застосування виконують у вигляді таблеток для сублінгвального застосування.

Отже, дана корисна модель пропонує, в самому широкому розумінні, сублінгвальну таблетку, яка містить бупренорфін гідрохлорид та налоксону гідрохлорид у кількісному співвідношенні від 3:1 до 5:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно та фармацевтично прийнятні допоміжні інгредієнти.

Сублінгвальна таблетка у одиничній дозованій формі, придатна для доставки через слизову оболонку, містить бупренорфін в кількості, меншій ніж клінічна доза. Сублінгвальна таблетка у одному з варіантів здійснення корисної моделі включає бупренорфін гідрохлорид та налоксону гідрохлорид у кількісному співвідношенні 4:1 в еквіваленті на бупренорфін та налоксон відповідно. Більш конкретно сублінгвальна таблетка містить бупренорфін гідрохлорид в еквіваленті на бупренорфін в кількості від 1,5 мг до 9 мг і призначена для лікування синдрому відміни та/або абстинентного синдрому у пацієнта, що має наркотичну залежність та/або толерантність до опіоїдів. Таблетка призначена для застосування в домашніх умовах. Згідно з запропонованою корисною моделлю як фармацевтично прийнятні допоміжні інгредієнти таблетка може містити дилуенти, дезінтегранти, зв'язувальні агенти, буферні агенти, підсолоджувачі та/або ароматизатори тощо.

Сублінгвальні таблетки можуть містити розчинні допоміжні речовини, такі як лактоза, маніт, декстроза, сахароза або їхні суміші. Також, вони можуть містити гранулюючі та дезінтегруючі засоби такі, як крохмаль, зв'язувальні агенти такі як полівінілпіролідон, змащувальні та підсолоджувальні агенти, такі як стеарат магнію та ацесульфам калію.

У одному з переважних варіантів втілення сублінгвальна таблетка як дилуенту містить манітол. Крім того, як дезінтегрант таблетка може містити кукурудзяний крохмаль, як зв'язувальний агент — полівінілпіролідон, зокрема — полівінілпіролідон K-30, як буферний агент — цитринову кислоту та цитрат натрію, причому переважним є їхнє співвідношення як 6-7:2-3 масових часток відповідно. У одному з бажаних втілень запропонована таблетка як підсолоджувач може містити стеарат магнію та ацесульфам калію, причому переважним є їхнє співвідношення як 3-4:10 масових часток відповідно. Також, у деяких варіантах технологічного виготовлення сублінгвальна таблетка як ароматизатор може містити натуральний ароматизатор лимона та/або дайму.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі, що присутні невиключно, вибирають зі зв'язуючих речовин, розчинних агентів, поверхнево-активних

речовин, активаторів поглинання, біоадгезивних агентів, антистатиків, рН модифікаторів, кислот-но/основних пар, що створюють бульбашки газу, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та їх сумішей. Зв'язувальну речовину, що необов'язково присутня в оболонці, використовують у пропорці-ях, що можуть знаходитись у діапазоні аж до 95 % від маси відносно до сухої маси покриття, перева-жно, аж до 30 % від маси відносно до сухої маси активного шару. Її роль полягає у зв'язуванні акти-вної речовини зі спресованою серцевиною без втрати матеріалу, або у "зв'язуванні" порошку або мікрокристалів активної речовини та інших напов-нювачів, для утворення гомогенного шару активної речовини, рівномірно розподіленої по усій спресо-ваній серцевині. Зв'язувальна речовина може бути вибрана з полімерів на основі целюлози, акрило-вих полімерів, полівінілпіролідонів, таких, як повід-они та коповідони, полівінілових спиртів, альгіно-вої кислоти, альгінату натрію, крохмалю, попередньо клейстеризованого крохмалю, сахароз та їх похідних, гуарової смоли та поліетиленгліко-лів та їх сумішей.

Зв'язувальну речовину переважно вибирають з полімерів, що є гідрофільними та/або розчинни-ми при рН слини, таким чином, щоб дозволити більш швидке вивільнення активної речовини, та-кої, як полівінілпіролідони та полімери на основі целюлози, акрилові полімери та поліетиленгліколі.

Полівінілпіролідон може бути вибраний з полі-мерів, молекулярна маса яких становить 10000-50000. Полімер на основі целюлози вибирають з гідроксильованих похідних, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиметилцелюлози, фталату гідроксипропіл-метилцелюлози та ацетосукцинату гідроксипропіл-метилцелюлози. Переважну гідроксипропілмети-лцелюлозу вибирають серед таких, що мають очевидну в'язкість (водний розчин при 2 % в/в, при 20 °C, спосіб USP) від 2,4 до 18сР, та навіть більш переважно, від 2,4 до 5сР.

Переважаючий поліетиленгліколь вибирають з таких, в яких номінальна молекулярна маса стано-вить 4000 або 6000 г/моль. Розчинну речовину, що може бути необов'язково присутня в оболонці, використовують у пропорції, що може знаходитись у діапазоні аж до 90 % від маси, переважно від 1 % до 60 %, та навіть більш переважно від 30 до 60 % від маси, розрахованої відносно сухої маси пок-риття, що наносять на спресовану серцевину. Ро-зчинну речовину використовують, зокрема, для покращення солубілізації активної речовини шля-хом прискорення солубілізації покриття, що міс-тить активну речовину. Розчинна речовина може бути вибрана з групи таких цукрів, як сахароза, лактоза або декстроза, або таких поліолів, як мані-тол, сорбітол або лактітол, або інших неорганічних солей, таких, як хлорид натрію. Поверхнево-активна речовина, що необов'язково присутня в оболонці, може бути вибрана з катіонних, аніонних або амфотерних агентів, окремо або у суміші.

Сублінгвальне введення має наступні перева-ги при використанні активних речовин, які у разі орального приймання піддаються значному впливу при першому проходженні через печінку, що приз-

водить до швидкого метаболізму та втрати тера-певтичної активності, що пов'язано із дією ферме-нтів печінки, які перетворюють молекулу активної речовини на неактивні метаболіти, або до знижен-ня її активності через таку біоконверсію.

У випадку сублінгвального введення, надхо-дження в організм є дуже швидким через значну проникність та васкуляризацію слизової оболонки щік. Це приводить до можливості одержання більш швидкого ефекту порівняно із тим, що досягається при оральному введенні. У випадку орального введення, фактично, таблетку ковтають, а надхо-дження в організм відбувається лише на рівні шлунково-кишкової слизової, тобто пізніше. У ви-падку, наприклад, використання засобів проти стенокардії, таких, як тринітрин, сублінгвальне введення надає можливість швидкої допомоги пацієнтові, що страждає від гострого нападу сте-нокардії. Крім того, сублінгвальне введення також дозволяє вводити активні речовини, які ненорма-льно всмоктуються на рівні слизової оболонки шлунку або травної слизової оболонки після ора-льного введення, або, як альтернатива, які частко-во або повністю розпадаються у кислотному сере-довищі після ковтання таблетки.

Сублінгвальні таблетки згідно з запропонова-ною корисною моделлю, є особливо корисними для лікування синдрому відміни та/або абстинент-ного синдрому у пацієнтів, що мають наркотичну залежність та/або толерантність до опіоїдів.

Вони особливо придатні для лікування пацієн-тів, які проходять курс позбавлення від наркотич-ної залежності та/або мають толерантність до опі-оїдів за межами спеціалізованих закладів, атмосфера яких є несприятливою та пригнічува-льною для пацієнта. Це у свою чергу дозволяє підвищити вплив терапії на пацієнта та забезпечує високу ефективність лікувального процесу.

Запропонована корисна модель буде більш зрозумілою з наступних прикладів, які жодним чи-ном не обмежують обсяг даної корисної моделі.

Приклад 1

Опис технологічного процесу виготовлення таблетки для перорального застосування.

Стадія 1 – Просіювання

Матеріал в наступних масових співвідношен-нях:

бупренорфін гідрохлорид	43 г
налуксон гідрохлорид	12 г
лактози моногідрат	81г
манітол	58 г

кукурудзяний крохмаль 30 г просіюється із за-стосуванням вібраційного грохоту (дармою) на ситі №40

Стадія 2 – Приготування зв'язувального роз-чину

У посудині із нержавіючої сталі при постійному струшуванні готують розчин:

полівінілпіролідону	4г
ізопропілового спирту	до 140 мл

Стадія 3 – Змішування

У швидкісному змішувачі грануляторі змішують лактози моногідрат та манітол. Далі змішують бупренорфін гідрохлорид із налоксону гідрохлоридом та геометрично перемішують цю суміш із сумішшю лактози моногідрату та манітолу. До вище зазначеної порошкової суміші додають та завантажують кукурудзяний крохмаль.

Стадія 4 – Гранулювання

В'язучий розчин додають у швидкісний змішувач гранулятор для формування однотипних гранул.

Стадія 5 – Висушування та просіювання

Вологу гранульовану масу завантажують у лоток лоткового сушильника. Висушують гранули. Просіюють наполовину висушені гранули через сито Multimill №20. Пропускають гранули через 1,5 мм сито в Multimill. Маркують як сухі гранули.

Стадія 6 – Змашування

У клітковій мішалці суміш у наступному співвідношенні компонентів:

суха цитринова кислота	3г
натрію цитрат	1,5 г
стеарат магнію	1,7 г
калію ацесульфам натуральний	5г
ароматизатор лимона та лайму	10 г

просіюють через сито №40, та змашують просіаний матеріал сухими гранулами.

Стадія 7 – Пресування:

Змашену суміш пресують. Після проходження таблетками контролю якості, вони проходять пилівідділення та візуальний контроль і відправляються на пакування.

Приклад 2

Виконується аналогічно до прикладу 1 при наступному співвідношенні компонентів:

бупренорфін гідрохлорид	130
налуксон гідрохлорид	43
лактози моногідрат	200
манітол	150
кукурудзяний крохмаль	75
полівінілпіролідону	10
ізопропілового спирту до	350
суха цитринова кислота	8
натрію цитрат	4
стеарат магнію	4,5
калію ацесульфам	13
натуральний ароматизатор лимона та лайму	25

Приклад 3

Виконується аналогічно до прикладу 2 при наступному співвідношенні компонентів:

бупренорфін гідрохлорид	420
налуксон гідрохлорид	85
лактози моногідрат	405
манітол	290
кукурудзяний крохмаль	150
полівінілпіролідону	20
ізопропілового спирту до	700
суха цитринова кислота	15

натрію цитрат	7,5
стеарат магнію	8,5
калію ацесульфам	25
натуральний ароматизатор лимона та лайму	50

Приклад 4

Випробування на тваринах, методики

Хірургічна операція

Щурів Лістера (180-200 г) анестезують галотаном і лівий сідничний нерв вільно перев'язують лігатурою - хромовими кетгутівими швами, щоб викликати невротію. Щурам дають можливість відновлюватися протягом одного тижня після операції до початку вивчення поведінкових реакцій.

Отримання лікарських засобів

Лікарські засоби (бупренорфін, налоксон) були свіжоприготовані у воді при концентрації 1 мг/мл. Потім сировину розводили у фізіологічному розчині у різних концентраціях які використовували в дослідженнях. Ін'єкцію лікарських засобів проводили підшкірно у складку шиї.

Тестування

Через 8 днів температурний больовий поріг, визначений латентним періодом відсмикування задніх лап, визначають, використовуючи підшвенний тест (Ugo Basile, Comerio, Italy). Перед тестуванням щура поміщають у плексигласову коробку і дають 5 хвилин на звикання. Джерело тепла розташовують під поверхнею однієї з задніх лап довільно і вмикають. Це запускає таймер, який вимірює часовий інтервал між положенням світлового променя й відсмикуванням задньої лапи. Зазначена величина приймається за латентний період відсмикування лап. Латентний період відсмикування лап визначають перед ін'єкцією та у різні періоди часу після ін'єкції. Виконують по три вимірювання на лапу.

Приклад 5

Дію бупренорфіну/налуксону у масових співвідношеннях 3:1 та 5:1 визначають при різних дозах бупренорфіну, виражених у мкг/кг маси тіла для лікарського засобу, введенного щурам підшкірно (n=3). Результати даних досліджень вказують на посилення субклінічних доз бупренорфіну за допомогою низьких доз налоксону.

Комбінація бупренорфіну/налуксону дає значне збільшення латентних періодів відсмикування лап від болю при обох масових співвідношеннях, де доза бупренорфіну складає 1,25 і 2,5 мкг, порівняно з бупренорфіном окремо, котрий не справляє істотної дії при даних рівнях доз.

Приклад 6

Бупренорфін вводять щурам (n=6) на рівні доз 2,5 мкг/кг маси тіла щурів.

Введення виконується підшкірно разом із налоксоном у різних масових співвідношеннях, що коливаються в межах 3:1 до 5:1. З метою отримання відповідних точок базової лінії також щурам підшкірно окремо вводять налтрексон у тих самих дозах, що використовуються в комбінованих ін'єкціях.

Приклад 7

З метою вивчення тривалості дії деяких співвідношень (2:1, 4:1 та 6:1 бупренорфін: налоксон з

фіксованою дозою бупренорфіну) слідували за впливом на PWL протягом 26 годин після підшкірної ін'єкції. Результати дослідження показали, що вплив стає максимальним вже після 40 хвилин і потім різко знижується за 6 годин. Однак протягом 26 годин все ще є помітним залишковий вплив, хоча статистично недостовірний, також дія, препарату в комбінації при співвідношенні 2:1, статистично недостовірною.

Приклад 8

Лікування опіоїдної залежності

Сублінгвальна дозувальна форма, відповідно до корисної моделі, може вводитись пацієнту для лікування опіоїдної залежності. Сублінгвальна дозувальна форма може містити сублінгвально ефективну кількість опіоїдного агоніста та опіоїдний антагоніст, що по суті є невивільнюваним. Покриття частинок, що містять антагоніст, служить для бажаного зменшення витоку антагоніста з непошкоджених частинок, що його містять.

Коли сублінгвальна дозувальна форма вводиться сублінгвально та потрапляє в організм пацієнта, який потребує лікування опіоїдної залежності, опіоїдний агоніст вивільнюється з дозувальної форми в процесі нормального розчинення та забезпечує дію на пацієнта. Оскільки опіоїдний антагоніст по суті є невивільнюваним, ця речовина по суті не вивільнюється при транзиті через шлунково-кишковий тракт. Пацієнти, які приймають сублінгвальну дозувальну форму за призначенням, не пошкоджуючи її (наприклад, шляхом механічної дії, нагрівання або розчинення у розчиннику), не зазнають зменшення анальгетичної ефективності опіоїдного агоніста, оскільки не відбудеться абсорбції, достатньої для такого зменшення кількості опіоїдного антагоніста протягом будь-якого часового проміжку за період дозування цієї композиції препарату. Іншими словами, кількість опіоїдного антагоніста, вивільненого з непошкодженої дозувальної форми (при сублінгвальному введенні), абсорбованого з ротової порожнини та нагромадженого в організмі пацієнта, не досягне рівня, коли він зможе істотним чином вплинути чи змінити анальгетичну ефективність дози опіоїдного агоніста, що міститься в дозувальній формі.

Засіб призначають пацієнтам у вигляді сублінгвальних таблеток, які містять дозовану форму, наприклад, у співвідношенні бупренорфіну та налоксону приблизно 2 мг та 0,5 мг відповідно, або в іншій пропорції, згідно з корисною моделлю. Засіб, зважаючи на конкретну клінічну ситуацію, може бути призначений у кількості, більшій ніж міститься в одній таблетці, тоді призначену кількість пацієнт приймає одразу.

Приклад 9

Підтримуюча терапія:

Призначення препарату та застосування відбувається аналогічно прикладу 9. Але в цьому випадку рекомендована доза (в перерахунку на вміст бупренорфіну) складає 16 мг/добу; припустимі межі доз: від 4 до 24 мг/добу. Доза бупренорфіну та налоксону повинна поступово коректуватися в бік збільшення або зменшення на 2-4 мг (в перерахунку на вміст бупренорфіну) до рівня, який дозволяє пацієнту купірувати симптоми відміни

опіоїдів. Зазвичай це досягається у межах доз від 4 до 24 мг на добу (в перерахунку на вміст бупренорфіну) в залежності від індивідуального стану хворого.

Приклад 10

Запобігання зловживанню опіоїдним агоністом.

Сублінгвальна дозувальна форма, відповідно до корисної моделі, може використовуватись для запобігання зловживанню опіоїдним агоністом, що в ній міститься. Сублінгвальна дозувальна форма містить опіоїдний агоніст у поєднанні з опіоїдним антагоністом. Таким чином, якщо сублінгвальна дозувальна форма доставляється у організм сублінгвально, за призначенням і без пошкодження, антагоніст по суті не може бути вивільнений у кровоносну. Але, якщо цілісність сублінгвальної дозувальної форми порушено, наприклад, механічно дією (наприклад, подрібнення, розрізання, розмелювання), нагріванням (наприклад, до температури понад 45 °C, більш прийнятно, від 45° до 50 °C) або розчиненням дозувальної форми у розчиннику (з нагріванням чи без нього), опіоїдний антагоніст стає доступним для того, щоб зменшити ефект опіоїду. Таким чином, у разі порушення цілісності дозувальної форми та введення її перорально, інтраназально, парентерально або сублінгвально, ефект опіоїдного агоніста принаймні частково блокується опіоїдним антагоністом.

Приклад 11

Лікування поза межами лікувального закладу

Пацієнт В. 25 років зловживає опіоїдами протягом 7 років. На лікування не погоджувався, посилавшись на гнітючу атмосферу закладу та побоюючись зустріти знайомих із опіоїдною залежністю, колег по роботі, психологічний дискомфорт. Погодився на лікування дізнавшись про можливість отримувати замісну терапію поза межами закладу, не привертаючи уваги знайомих. Перші 3 дні пацієнт знаходився під амбулаторним наглядом лікаря з метою встановлення оптимального дозування препарату бупренорфіну та налоксону, яке знімає симптоми відміни та стабілізує психо-соматичний стан пацієнта. Початкова доза становила 2 мг бупренорфіну та 0,5 налоксону. Протягом першого дня дозування було збільшене до 4 мг бупренорфіну та, відповідно, 1 мг налоксону. Пройшов курс тривалістю 30 днів. Під час отримування замісної терапії пацієнтом не відмічено типових ознак синдрому відміни. Після закінчення 30-денного курсу замісної терапії пацієнт проявив мотивацію до повної відмови від прийому наркотичних препаратів і був переведений на поступове зниження дозування замісної терапевтичної композиції препарату.

Приклад 12

Лікування поза межами лікувального закладу

Пацієнт С 37 років зловживає опіоїдами протягом 10 років. Мотивація відмови від терапії аналогічна до попереднього прикладу. Погодився за тими ж мотивами, що й пацієнт В. Перші 4 дні пацієнт знаходився під амбулаторним наглядом лікаря з метою встановлення оптимального дозування препарату бупренорфіну та налоксону, яке знімає симптоми відміни та стабілізує психосоматичний стан пацієнта. Початкова доза становила 2 мг бупренорфіну та 0,5 налоксону. Протягом пер-

шого дня дозування було збільшене до 8 мг бупренорфіну та, відповідно, 2 мг налоксону. Пройшовши курс тривалістю 30 днів пацієнт виявив задовільний стан та був переведений на подальшу підтримуючу замісну терапію.

Під час отримування підтримуючої замісної терапії лікарем проводилися щоденні телефонні психологічно-підтримуючі розмови з пацієнтом, інтервал яких з часом було доведено до щотижне-

вих. Протягом замісної терапії не відмічено повернення до вживання опіоїдів протягом 78 тижнів.

Хоча корисну модель розкрито тут за допомогою конкретних варіантів його втілення та застосування, фахівцям у цій галузі техніки будуть очевидні численні модифікації та варіації, що не виходять за межі суті та обсягу корисної моделі. Слід розуміти, що ці модифікації входять до обсягу наведеної тут формули корисної моделі.