

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034529**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.18

(51) Int. Cl. **A61K 9/70** (2006.01)

(21) Номер заявки
201491046

(22) Дата подачи заявки
2012.12.21

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У СУБЪЕКТА, ПРИНИМАВШЕГО ОПИОИДЫ, С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ**

(31) **61/578,755**

(56) **US-A1-20110262522**

(32) **2011.12.21**

US-A1-20110189259

(33) **US**

US-A1-20040024003

(43) **2014.11.28**

US-A1-20090270438

(86) **PCT/US2012/071330**

(87) **WO 2013/096811 2013.06.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙОДЕЛИВЕРИ САЙЕНСИЗ
ИНТЕРНЭШНЛ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Финн Эндрю, Васишт Нирадж (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе представлены способы лечения хронической боли путем введения низких доз бупренорфина два раза в сутки (или один раз в сутки) с помощью трансмукозального устройства для доставки лекарств. Указанные способы и устройства обеспечивают эффективное лечение хронической боли без значительных побочных эффектов. В одном из вариантов реализации устройство для доставки бупренорфина включает биоразлагаемый мукоадгезивный слой, содержащий от 100 мкг до 0,9 мг бупренорфина и буферизованный до pH от 4,0 до 6,0, и защитный слой, буферизованный до pH от 4,0 до 4,8, который не содержит опиоидного антагониста, при этом указанное устройство обеспечивает равновесную концентрацию C_{max} бупренорфина в плазме в диапазоне от 0,156 до 0,364 нг/мл с обеспечением однонаправленного градиента при нанесении на поверхность слизистой оболочки, и при этом указанный субъект представляет собой субъекта, принимавшего опиоиды, и при этом у указанного субъекта, проходящего лечение, наблюдаются слабые или умеренные побочные эффекты, характерные для опиоидов, или не наблюдается каких-либо побочных эффектов, характерных для опиоидов.

B1

034529

034529

B1

Родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 61/578755, поданной 21 декабря 2011 г.. Полное содержание этой заявки включено в настоящее описание посредством ссылки.

Заявка на данное изобретение является родственной заявке на патент США № 08/734519, поданной 18 октября 1996 г., в настоящее время патент США № 5800832, выданный 1 сентября 1998 г.; заявке на патент США № 09/144827, поданной 1 сентября 1998 г., в настоящее время патент США № 6159498, выданный 12 декабря 2000 г.; заявке на патент США № 11/069089, поданной 1 марта 2005 г., в настоящее время патент США № 7579019, выданный 25 августа 2009 г.; заявке на патент США № 11/639408, поданной 13 декабря 2006 г.; заявке на патент США № 11/817915, поданной 6 сентября 2007 г.; заявке на патент США № 13/834306, поданной 15 июля 2011 г., в настоящее время патент США № 8147866, выданный 3 апреля 2012 г.; заявке на патент США № 13/590094, поданной 20 августа 2012 г., содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники

Хроническая боль представляет собой боль, которая сохраняется в течение более продолжительного времени, чем ожидаемый период заживления, если она является результатом травмы, и может прогрессировать от беспокоящего неудобства до серьезного заболевания. Хроническая боль может вызывать изменение поведения, отмеченное депрессией и тревогой, ограничение повседневной деятельности и избыточное применение лекарственных средств и медицинских услуг страдающим индивидуумам. Лечение хронической боли является трудным, зачастую недостаточным и связано с высокими экономическими и психологическими затратами.

Бупренорфин представляет собой частичный агонист рецептора μ -опиата, агонист рецептора ORL1/ноцицептина с высокой аффинностью и низкой скоростью диссоциации, а также антагонистом рецептора κ -опиата. Бупренорфин метаболизируется печенью, через изозим CYP3A4 цитохрома P450 ферментной системы, в норбупренорфин (посредством N-деалкилирования) и другие метаболиты. Бупренорфин обладает низкой пероральной биодоступностью из-за очень высокого пресистемного метаболизма.

Бупренорфин представляет собой обезболивающее средство, выпускаемое под торговой маркой Temgesic® в виде 0,2 мг сублингвальных таблеток, а также под торговой маркой Buprenex® в 0,3 мг/мл парентеральной композиции. Бупренорфин также выпускается в виде сублингвального препарата (Subutex®) и в виде сублингвальной, устойчивой к неправильному употреблению, композиции с налоксоном (Suboxone®). Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в 2002 году одобрило Suboxone/Subutex как средство для лечения опиоидной зависимости. Сублингвальный бупренорфин используется для опиоидной детоксикации и поддерживающей терапии.

В недавнем открытом исследовании сублингвальный бупренорфин (Suboxone®) был использован для лечения хронической боли хронических потребителей опиоидов (Malinoff et al., 2005, American Journal of Therapeutics, 12, 379-384). Пациентов лечили суточными дозами бупренорфина в диапазоне 2-20 мг (среднее значение 8 мг). Лечение продолжалось от 2, до 16,6 месяцев (среднее значение 8,8 месяца). В этой статье описано, что пациенты ощутили улучшение состояния и отметили уменьшение восприятия боли.

По-прежнему необходимы эффективные способы лечения хронической боли, не связанные с побочными эффектами, особенно для пациентов, не получавших опиоидов, или для пациентов, принимавших опиоиды.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение дизайна клинического исследования для оценки эффективности и безопасности введения бупренорфина ВЕМА дважды в сутки у субъектов с хронической болью в нижней части спины.

Фиг. 2 представляет собой схематическое изображение распределения субъектов, которые приняли участие в клиническом исследовании для оценки эффективности и безопасности введения бупренорфина ВЕМА дважды в сутки у субъектов с хронической болью в нижней части спины.

Фиг. 3 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую среднее изменение от исходного значения дневной интенсивности боли, испытываемой субъектами с хронической болью в нижней части спины после введения бупренорфина ВЕМА дважды в сутки.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены способы лечения хронической боли путем введения низких доз бупренорфина два раза в сутки (или один раз в сутки) с помощью мукоадгезивного биоразлагаемого устройства для доставки лекарств. Представленные способы и устройства обеспечивают эффективное лечение хронической боли без значительных побочных эффектов, например констипацию испытывают менее 15% (предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5%) пациентов.

Устройство содержит от 100 мкг до 0,9 мг бупренорфина и обеспечивает равновесную концентрацию C_{\max} бупренорфина в плазме в диапазоне от 0,156 до 0,364 нг/мл, так что субъект получает лечение

хронической боли.

Согласно одному варианту реализации устройство для доставки бупренорфина содержит биоразлагаемый мукоадгезивный слой, содержащий от 100 мкг до 0,9 мг бупренорфина и буферизованный до pH от 4,0 до 6,0, и защитный слой, буферизованный до pH от 4,0 до 4,8, который не содержит опиоидного антагониста, при этом указанное устройство обеспечивает равновесную концентрацию C_{max} бупренорфина в плазме в диапазоне от 0,156 до 0,364 нг/мл с обеспечением однонаправленного градиента при нанесении на поверхность слизистой оболочки, и при этом указанный субъект представляет собой субъекта, принимавшего опиоиды, и при этом у указанного субъекта, прошедшего лечение, наблюдаются слабые или умеренные побочные эффекты, характерные для опиоидов, или не наблюдается каких-либо побочных эффектов, характерных для опиоидов.

Способы и устройства, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения субъекта с нейропатической болью или остеоартритной болью.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении представлены способы лечения хронической боли низкими дозами бупренорфина. Представленный способ лечения боли также связан с отсутствием значительных побочных эффектов, характерных для опиоидов. Например, субъект проходит лечение, не испытывая при этом каких-либо тяжелых побочных эффектов, характерных для опиоидов, или субъект проходит лечение, испытывая при этом слабые или умеренные побочные эффекты, характерные для опиоидов, или не испытывает никаких побочных эффектов, характерных для опиоидов.

В настоящем изобретении представлено также эффективное облегчение хронической боли при двукратном ежедневном введении бупренорфина. Настоящее изобретение, по меньшей мере частично, основано на неожиданном обнаружении того факта, что трансмукозальное устройство для доставки лекарства, содержащее низкие дозы бупренорфина, можно вводить один или два раза в сутки для эффективного лечения субъектов, принимавших опиоиды, и для облегчения хронической боли, такой как хроническая боль в нижней части спины. Настоящее изобретение основано также на обнаружении того, что эта терапия не приводит к значительным побочным эффектам, связанным с опиоидами, таким как констипация и тошнота.

Определения

Следующие определения представлены как руководство в отношении значений некоторых терминов, используемых в настоящем документе.

В настоящем описании использование объектов в единственном числе означает "один или более" или "по меньшей мере один", если не указано иное. То есть упоминание любого элемента настоящего изобретения в единственном числе не исключает возможности того, что присутствует более одного такого элемента.

В настоящем описании термин "острая боль" относится к боли, характеризующейся короткой продолжительностью, например от трех до шести месяцев. Острая боль, как правило, связана с повреждением ткани и проявляется так, что ее можно легко описать и наблюдать. Она может, например, вызывать пототделение или учащенное сердцебиение. Острая боль также может усиливаться с течением времени и/или возникать периодически.

В настоящем описании термин "биодоступность" является таким, как определено в разделе 320.1 свода федеральных правил 21, и относится к скорости и степени, в которой активный ингредиент или активный фрагмент абсорбируется из лекарственного продукта и становится доступным на месте его действия. Термин "биодоступность", "абсолютная биодоступность" или "общая биодоступность" относится к общей биодоступности, включая количества, которые абсорбированы через ротовую слизистую оболочку (т.е. трансмукозально) и через слизистую оболочку ЖК нижнего ЖК тракта. В некоторых вариантах реализации трансмукозальные устройства для доставки лекарств в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают биодоступность бупренорфина от 65 до 85%. В некоторых вариантах реализации биодоступность бупренорфина составляет 80%.

В настоящем описании термин "биоэквивалентность" или "биоэквивалент" является таким, как определено в разделе 320.1 свода федеральных правил 21, и означает отсутствие существенной разницы в скорости и степени, в которой активный ингредиент или активный фрагмент в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических аналогах становится доступным на месте действия лекарства при введении в такой же молярной дозе и при таких же условиях в соответствующим образом спланированном исследовании. Фармакокинетические параметры и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для биоэквивалентных активных веществ находится в диапазоне 80-125% друг друга.

В настоящем описании термин "хроническая боль" относится к боли, которая сохраняется в течение более продолжительного времени, чем обычный ожидаемый период выздоровления для травмы или болезни. Согласно одному варианту реализации хроническая боль представляет собой боль, которая длится более одной недели. Хроническая боль может быть постоянной или периодической. Общие причины хронической боли включают, но не ограничиваясь этим, артрит, рак, синдром симпатической рефлексорной дистрофии (RSDS, англ. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome), травмы повторяющегося напряжения, опоясывающий лишай, головные боли, фибромиалгию и диабетическую невропатию.

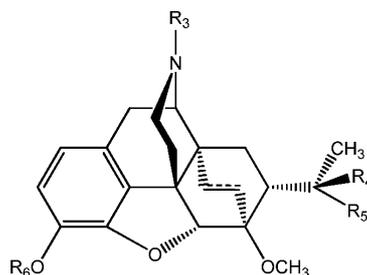
В настоящем описании термин "хроническая боль в нижней части спины" относится к мышечно-скелетному расстройству, при котором субъект испытывает боль в пояснице или в нижней части спины в течение по меньшей мере 12 недель. Согласно одному конкретному варианту реализации субъект испытывает хроническую боль в нижней части спины в течение по меньшей мере 3 месяцев.

В настоящем описании термин "хроническая боль в нижней части спины от умеренной до сильной степени" относится к хронической боли в нижней части спины, характеризующейся, например, интенсивностью боли ≥ 5 по 11-балльной количественной шкале оценки (NRS, где 0 представляет собой отсутствие боли, а 10 представляет собой самую сильную боль, которую можно вообразить).

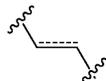
В настоящем описании термин "невропатическая боль" относится к комплексной хронической боли, которая обычно сопровождается травмой ткани и является результатом повреждений или заболеваний, поражающих соматосенсорную систему. При невропатической боли сами нервные волокна могут быть поврежденными, дисфункциональными или травмированными. Эти поврежденные нервные волокна посылают неправильные сигналы в другие очаги боли. Влияние повреждения нервных волокон включает изменение нервной функции как в очаге повреждения, так и в областях, окружающих очаг повреждения.

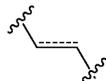
В настоящем описании термин "с" относится к боли, возникающей в результате остеоартрита, дегенеративного заболевания суставов и наиболее распространенного типа артрита. Она связана с разрушением и потерей хрящей, которые покрывают и амортизируют костные окончания в нормальных суставах. Остеоартрит вызывает затвердевание и снижение эластичности хрящей, что делает их более подверженными повреждению. Со временем хрящ может в некоторых местах изнашиваться, существенно снижая его способность действовать в качестве амортизатора. При изнашивании хряща сухожилия и связки растягиваются, вызывая боль. При ухудшении этого состояния кости могут тереться друг о друга, вызывая еще более сильную боль и потерю подвижности.

В настоящем описании, если не указано иное, термин "бупренорфин" включает любые фармацевтически приемлемые формы бупренорфина, включая, но не ограничиваясь этим, его соли, сложные эфиры и пролекарства. В настоящем описании термин "производное бупренорфина" относится к соединениям, обладающим структурой и функцией, схожими с бупренорфином. В некоторых вариантах реализации производные бупренорфина включают производные следующей формулы:



или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры,



где  представляет собой двойную или одинарную связь;

R_3 выбран из $-C_{1-4}$ алкильной группы или циклоалкиламещенной- C_{1-4} алкильной группы;

R_4 выбран из $-C_{1-4}$ алкила;

R_5 представляет собой $-OH$, или, взятые вместе;

R_4 и R_5 образуют группу $=O$;

R_6 выбран из $-H$ или $-C_{1-4}$ алкильной группы.

Производные бупренорфина включают, но не ограничиваясь этим, эторфин и дипренорфин. Основные производные бупренорфина описаны в публикации международной заявки № WO 2008/011194, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем описании, если не указано иное, термин "налоксон" включает любые фармацевтически приемлемые формы налоксона, включая, но не ограничиваясь этим, его соли, сложные эфиры и пролекарства.

В настоящем описании термин "не парентеральный" относится к способам введения, отличным от прямой системной доставки лекарственного средства. Следовательно, "не парентеральный" исключает использование внутривенной (IV, англ. intravenous) инъекции, внутримышечной (IM, англ. intramuscular) инъекции, внутрибрюшинной (IP, англ. intraperitoneal) инъекции, подкожной (SC, англ. subcutaneous) инъекции и т.д. для введения лекарственного средства и включает в основном трансдермальное, пероральное трансмукозальное введение и введение через ЖК тракт.

В настоящем описании термин "мукоадгезивный слой" или "полимерная диффузионная среда" относится к среде, способной к обеспечению потока лекарственного средства к слизистой поверхности путем создания градиента за счет адгезии к слизистой поверхности. Поток транспортируемого лекарствен-

ного средства пропорционально связан с диффузионной способностью среды, которой можно управлять, например, за счет регулировки pH, учитывая ионную природу лекарственного средства и/или ионную природу полимера или полимеров, входящих в состав указанной среды.

В настоящем описании термин "защитный слой", или "барьерная среда", или "неадгезивная полимерная среда" относится к среде в форме, например, слоя или покрытия или барьерного слоя, способной замедлять или снижать поток лекарственного средства из мукоадгезивного слоя в полость рта. В некоторых вариантах реализации защитный слой может содержать второе лекарственное средство, предназначенное для растворения в слюне. В таких случаях pH защитного слоя может быть подобран так, чтобы он сдерживал поток лекарственного средства в сторону мукоадгезивного слоя, где может происходить трансмукозальная абсорбция. В настоящем описании термин "однонаправленный градиент" относится к градиенту, который обеспечивает возможность потока лекарственного средства (например, бупренорфина) через устройство, например через полимерную диффузионную среду, практически в одном направлении, например в слезистую рта субъекта. Например, полимерная диффузионная среда может быть мукоадгезивной полимерной диффузионной средой в форме слоя или пленки, расположенной возле защитного слоя или пленки. При нанесении на слезистую оболочку рта создается градиент между мукоадгезивной полимерной диффузионной средой и слезистой оболочкой, и лекарственное средство движется из мукоадгезивной полимерной диффузионной среды практически в одном направлении в сторону слезистой оболочки до растворения защитного слоя.

В настоящем описании "лечить" или "лечение" субъекта включает введение субъекту лекарства с целью предупреждения, лечения, заживления, ослабления, облегчения, изменения, исцеления, улучшения, нормализации, стабилизации или воздействия на заболевание или расстройство или симптом заболевания или расстройства (например, для снижения боли).

Термин "субъект" относится к живым организмам, таким как люди, собаки, кошки и другие млекопитающие. Введение лекарственных средств, содержащихся в устройствах настоящего изобретения, может быть выполнено в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения субъекта. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации фармакокинетические профили устройств настоящего изобретения являются одинаковыми для субъектов мужского и женского пола.

"Эффективное количество" лекарства, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст, пол и вес субъекта. Режимы дозирования могут быть подобраны для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, доза может быть введена один раз в сутки или может быть разделена на две отдельные дозы для введения два раза в сутки. Доза может быть пропорционально уменьшена, если это необходимо в данной терапевтической ситуации.

В настоящем описании термин "трансмукозальный" относится к любому способу введения через слезистую оболочку. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, буккальный, сублингвальный, назальный, вагинальный и ректальный. Согласно одному варианту реализации введение является буккальным. Согласно одному варианту реализации введение является сублингвальным. В настоящем описании термин "прямое трансмукозальное" относится к мукозальному введению через слезистую оболочку рта, например, буккальному и/или сублингвальному.

В настоящем описании термин "разлагаемый водой" или "по меньшей мере, частично разлагаемый водой" относится к веществу, которое демонстрирует разложение в воде в диапазоне от незначительного до полного разложения в воде. Это вещество может легко растворяться в воде или может лишь частично растворяться в воде, с трудом и в течение длительного периода времени. Более того, это вещество может демонстрировать различное разложение в жидкостях организма по сравнению с водой из-за более сложной природы жидкостей организма. Например, вещество, которое незначительно разлагается в воде, может демонстрировать разлагаемость в жидкостях организма в диапазоне от слабой до умеренной. Однако в других случаях разлагаемость в воде и жидкости организма может быть приблизительно одинаковой.

В настоящем описании "терапия против зависимости" в отношении субъекта включает введение субъекту лекарства с целью снижения его тяги к веществам, вызывающим зависимость.

В настоящем описании термин "опиоидная переносимость" относится к явлению, когда субъект менее восприимчив к действию опиоидного лекарства из-за его предшествующего введения. "Острая переносимость" описывает переносимость, которая очень быстро развивается после введения однократной дозы или нескольких доз опиоидов в течение короткого периода времени. "Хроническая переносимость" описывает наблюдение, что введение опиоида в течение более продолжительного периода времени вызывает более низкие эффекты. Ассоциативная переносимость лучше всего проявляется при введении низких доз опиоидов с большими интервалами между дозами, и она легко модифицируется поведенческим вмешательством или изменением обстановки. Неассоциативная переносимость лучше всего проявляется при введении высоких доз опиоидов с короткими интервалами между дозами, и она не модифицируется поведенческим вмешательством или изменением обстановки.

В настоящем описании термин "субъект, переносящий опиоиды" относится к субъекту, в настоящее время принимающему опиоидную терапию. Согласно одному варианту реализации субъект перорально

принимает >60 мг морфина в сутки или эквивалентную обезболивающую дозу другого опиоида в течение 1 недели или более, как указано в табл. 1.

Таблица 1

Опиоид	Приблизительные эквивалентные обезболивающие
	пероральные дозы
Морфин	60 мг
Трамадол	300 мг
Гидроморфон	12 мг
Оксикодон	30 мг
Гидрокодон	30 мг
Оксиморфон	20 мг
Кодеин	400 мг

В настоящем описании термин "субъект, принимавший опиоиды" относится к субъекту, в настоящее время принимающему опиоидную терапию. Согласно одному варианту реализации ежедневный прием субъектом опиоидов не превышает суточные дозы опиоидов, как указано в табл. 1.

В настоящем описании термин "субъект, не получавший опиоиды" относится к субъекту, в настоящее время не принимающему опиоидную терапию. Согласно одному варианту реализации субъект не подвергался действию опиоидов в течение 1 недели или дольше.

В настоящем описании термин "неправильное" или "неправильным образом" относится к применению устройств не для перорального трансмукозального введения, такому как извлечение лекарства и его инъекция или втягивание носом.

В настоящем описании термин "низкая доза бупренорфина" относится к суточной дозе менее 1,8 мг (например, от примерно 200 до примерно 1800 мкг или от примерно 240 до 1800 мкг) бупренорфина.

В настоящем описании термин "равновесная концентрация в плазме" относится к состоянию, в котором колебания концентраций лекарства в плазме являются одинаковыми или аналогичными после каждой дозы. Термин "равновесная концентрация C_{max} бупренорфина в плазме" относится к состоянию, в котором максимальная концентрация бупренорфина в плазме после введения дозы не отличается от одной дозы к другой. Термин "равновесная концентрация C_{min} бупренорфина в плазме" относится к состоянию, в котором минимальная концентрация бупренорфина в плазме после введения дозы не отличается от одной дозы к другой. Согласно одному варианту реализации устройства, используемые в настоящем изобретении, обеспечивают равновесную концентрацию C_{max} бупренорфина в плазме в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1,0 нг/мл. В другом варианте реализации устройства, используемые в настоящем изобретении, обеспечивают равновесную концентрацию C_{max} бупренорфина в плазме в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 0,5 нг/мл.

В настоящем описании термин "побочные эффекты, характерные для опиоидов" относится к побочным эффектам, которые обычно испытывают субъекты, принимающие опиоидные анальгетики. Эти побочные эффекты, характерные для опиоидов, включают, среди прочего, головную боль, констипацию, тошноту или рвоту, зуд, сонливость или когнитивное нарушение, сухость во рту, переносимость или зависимость и задержку мочеиспускания.

Термин "слабые побочные эффекты, характерные для опиоидов" относится к побочным эффектам, которые не требуют специального лечения и не мешают повседневной деятельности субъекта. Термин "умеренные побочные эффекты, характерные для опиоидов" относится к побочным эффектам, которые доставляют субъекту небольшое неудобство или беспокойство и могут мешать повседневной деятельности, но обычно облегчаются простыми терапевтическими мерами. Термин "сильные побочные эффекты, характерные для опиоидов" относится к побочным эффектам, которые препятствуют обычной повседневной деятельности и обычно требуют системной лекарственной терапии или другого лечения.

Термин "существенная констипация" относится к хронической или тяжелой констипации, связанной с непрерывным употреблением морфина или других опиоидов.

Термин "существенная тошнота" относится к тяжелому состоянию тошноты, общеизвестному в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации термин "существенная тошнота" определяется оценкой по визуальной аналоговой шкале (VAS, англ. visual analog scale), большей или равной 25 мм по шкале от 0 до 100 мм.

В настоящем описании термин "расположенный" относится к равномерному или неравномерному распределению одного элемента в другом.

Лечение боли.

Некоторые аспекты настоящего изобретения включают способы обеспечения лечения и/или облегчения боли у субъекта, нуждающегося в этом. Боль может быть любой болью, известной в данной облас-

ти техники, вызванной заболеванием, расстройством, состоянием и/или обстоятельствами, и может быть хронической болью или острой болью. Хроническая боль может возникать по различным причинам, включая рак, синдром симпатической рефлекторной дистрофии (RSDS) и мигрень. Острая боль обычно прямо связана с повреждением ткани и длится в течение относительно короткого промежутка времени, например от часов до дней или до 7 дней. В других вариантах реализации боль представляет собой "прорывную" раковую боль.

В некоторых аспектах настоящего изобретения представлены способы контролирования или лечения хронической боли у субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, принимавшего опиоиды, переносящего опиоиды или не получавшего опиоиды, как описано выше. В конкретных вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, переносящего опиоиды. В других вариантах реализации субъект не реагировал на предыдущее лечение максимальными дозами нестероидных противовоспалительных лекарств.

В некоторых вариантах реализации хроническая боль представляет собой хроническую боль в нижней части спины (CLBP, англ. chronic lower back pain). В некоторых вариантах реализации хроническая боль в нижней части спины представляет собой хроническую боль в нижней части спины от умеренной до сильной степени. В других вариантах реализации боль представляет собой невропатическую боль или остеоартритическую боль. Согласно конкретному варианту реализации субъект, подлежащий лечению хронической боли в нижней части спины от умеренной до сильной степени, представляет собой субъекта, принимавшего опиоиды.

Было также обнаружено, что введение два раза в сутки (или один раз в сутки) низких доз бупренорфина через трансмукозальные устройства для доставки лекарств по настоящему изобретению связано с низкой инцидентностью или отсутствием побочных эффектов, характерных для опиоидов, связанных с опиоидными анальгетиками. Согласно одному варианту реализации побочный эффект представляет собой тошноту. В другом варианте реализации побочный эффект представляет собой констипацию.

Введение и дозы бупренорфина.

В некоторых вариантах реализации трансмукозальные устройства для доставки лекарств по настоящему изобретению (например, бупренорфин ВЕМА) вводят один раз в сутки или два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации общая суточная доза введенного бупренорфина составляет от примерно 200 до 1800 мкг, например 200, 220, 240, 280, 300, 320, 350, 360, 400, 450, 480, 500, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 860, 900, 960, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, 1600 и 1800 мкг.

В некоторых вариантах реализации трансмукозальные устройства для доставки лекарств по настоящему изобретению содержат низкие дозы бупренорфина. Согласно одному варианту реализации низкая доза бупренорфина, содержащаяся в устройствах, определяется как доза от примерно 100 до примерно 900 мкг бупренорфина. В некоторых вариантах реализации низкая доза бупренорфина, содержащегося в мукоадгезивном устройстве настоящего изобретения, составляет 100, 110, 120, 140, 150, 160, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 310, 325, 350, 360, 375, 400, 430, 450, 480, 500, 550, 600, 625, 650, 700, 750, 800, 900, 1000, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, 1600 и 1800 мкг.

Трансмуккозальное устройство для доставки фармацевтических средств.

Получение трансмукозальных устройств для доставки фармацевтических средств описано ранее, например, в заявке на патент США № 08/734519, поданной 18 октября 1996 г., в настоящее время патенте США № 5800832, выданном 1 сентября 1998 г.; заявке на патент США № 09/144827, поданной 1 сентября 1998 г., в настоящее время патенте США № 6159498, выданном 12 декабря 2000 г.; заявке на патент США № 11/069089, поданной 1 марта 2005 г., в настоящее время патенте США № 7579019, выданном 25 августа 2009 г.; заявке на патент США № 11/639408, поданной 13 декабря 2006 г., опубликованной как US 2007/0148097; заявке на патент США № 11/817915, поданной 6 сентября 2007 г., опубликованной как US 2010/0015183; заявке на патент США № 13/834306, поданной 15 июля 2011 г., в настоящее время патенте США № 8147866, выданном 3 апреля 2012 г.; заявке на патент США № 13/590094, поданной 20 августа 2012 г.; заявке на патент США № 12/537571, поданной 7 августа 2009 г., опубликованной как US 2011/0033541; и заявке на патент США № 12/537580, поданной 7 августа 2009 г., опубликованной как US 2011/0033542, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

i) Мукоадгезивный слой.

В некоторых вариантах реализации устройства настоящего изобретения прилипают к слизистой поверхности субъекта в течение примерно 5 с после нанесения. В некоторых вариантах реализации устройства настоящего изобретения содержат опиоидный агонист. В некоторых вариантах реализации устройства настоящего изобретения содержат биоразлагаемый или водоразлагаемый мукоадгезивный слой, а опиоидный агонист содержится в указанном мукоадгезивном слое. Согласно одному варианту реализации опиоидный агонист представляет собой бупренорфин. Доза бупренорфина, которая может быть введена в устройство настоящего изобретения, зависит от заданной лечебной дозы, подлежащей введению, и может варьироваться от примерно 100 мкг до 0,9 мг бупренорфина.

ii) Защитный слой.

В некоторых вариантах реализации устройство дополнительно содержит по меньшей мере одну дополнительную неадгезивную полимерную среду, например защитный слой. Этот слой расположен рядом

с мукоадгезивной полимерной диффузионной средой, например, защитный слой действует для облегчения доставки опиоидного агониста, такого как бупренорфин, в слизистую оболочку. Этот дополнительный слой может состоять из такой же или другой комбинации полимеров, что и мукоадгезивная полимерная диффузионная среда или неадгезивная полимерная диффузионная среда.

В некоторых вариантах реализации защитный слой содержит дополнительное лекарственное средство, такое как опиоидный антагонист, чтобы препятствовать неправильному использованию устройства настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации опиоидный антагонист представляет собой налоксон. Доза налоксона, которая может быть введена в защитный слой устройства настоящего изобретения, может варьироваться от примерно 2,5 мкг до примерно 5 мг налоксона. В некоторых вариантах реализации количество бупренорфина и количество налоксона, расположенных в устройстве, находятся в выбранном соотношении, так чтобы эффект бупренорфина нивелировался налоксоном, если смесь инъецируется или вдыхается через нос. В некоторых вариантах реализации количество бупренорфина и количество налоксона, содержащихся в устройстве, находятся в соотношении 4:1 вес./вес.

Иллюстративные примеры изменения.

Настоящее изобретение будет более понятно со следующими примерами. Однако специалистам в данной области понятно, что конкретные экспериментальные подробности являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения настоящего изобретения, описанного в настоящем документе, которое определяется формулой изобретения, следующей за ним.

Пример 1. Получение устройств согласно настоящему изобретению.

Трансмуккозальные устройства выполняют в форме диска, прямоугольной формы со скругленными углами, желтого цвета с одной или с обеих сторон щеки. Бупренорфин содержится в мукоадгезивном слое, и эта сторона должна контактировать с буккальной слизистой оболочкой (с внутренней стороны щеки). Лекарство доставляется через слизистую оболочку по мере разрушения диска во рту. Неадгезивный, защитный слой контролирует скорость разрушения диска и минимизирует количество бупренорфина, растворенного в слюне и в конечном итоге проглоченного, что представляет собой путь для более слабой абсорбции за счет пресистемного метаболизма. Мукоадгезивный полимерный диффузионный слой и защитный слой связаны вместе и не расслаиваются во время или после применения.

Мукоадгезивный слой для трансмуккозальных устройств настоящего изобретения, содержащий заданную дозу бупренорфина, получают смешиванием очищенной воды, пропиленгликоля (примерно 4,6% от всей композиции в пересчете на сухой вес), бензоата натрия (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес), метилпарабена (примерно 0,9% от всей композиции в пересчете на сухой вес), пропилпарабена (примерно 0,2% от всей композиции в пересчете на сухой вес), витамина Е ацетата (примерно 0,06% от всей композиции в пересчете на сухой вес), лимонной кислоты (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес), желтого оксида железа (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес), одноосновного фосфата натрия (примерно 3,4% от всей композиции в пересчете на сухой вес). Представленные выше ингредиенты добавляют в смеситель последовательно. После растворения компонентов добавляют бупренорфин HCl (примерно 1,3% от всей композиции, в пересчете на сухой вес) и нагревают емкость до 120-130°F (48,9-54,4°C). После растворения в емкость добавляют полимерную смесь (гидроксипропилцеллюлоза (примерно 6,8% от всей композиции в пересчете на сухой вес), гидроксипропилцеллюлоза (примерно 20,3% от всей композиции в пересчете на сухой вес), поликарбофил (примерно 6,3% от всей композиции в пересчете на сухой вес) и карбоксиметилцеллюлоза (примерно 54,3% от всей композиции в пересчете на сухой вес)) и перемешивают до полного диспергирования. Затем нагревание смесителя прекращают. В качестве последней стадии добавления добавляют трехосновной фосфат натрия и гидроксид натрия, чтобы довести pH смеси до заданного значения. Смесь перемешивают под вакуумом в течение нескольких часов. Каждую полученную смесь хранят в герметичной емкости до применения на стадии нанесения покрытия. Защитный слой получают добавлением в смеситель очищенной воды с последующим последовательным добавлением бензоата натрия (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес), метилпарабена (примерно 0,4% от всей композиции в пересчете на сухой вес), пропилпарабена (примерно 0,1% от всей композиции в пересчете на сухой вес), лимонной кислоты (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес), витамина Е ацетата (примерно 0,05% от всей композиции в пересчете на сухой вес), сахарина натрия (примерно 0,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес). Затем добавляют смесь полимеров гидроксипропилцеллюлозы (примерно 63% от всей композиции, в пересчете на сухой вес) и гидроксипропилцеллюлозы (примерно 32% от всей композиции в пересчете на сухой вес) и перемешивают при температуре от примерно 120 до 130°F (48,9-54,4°C) до равномерного диспергирования. После охлаждения до комнатной температуры в емкость затем добавляют диоксид титана (примерно 2,5% от всей композиции в пересчете на сухой вес) и мятное масло (примерно 0,8% от всей композиции в пересчете на сухой вес) и перемешивают. Полученную смесь хранят в герметичной емкости до ее готовности к применению на стадии нанесения покрытия.

Слои последовательно наносят поливом на полиэфирную прокладку производства St. Gobain. Сначала наносят поливом защитный слой с помощью способа нанесения покрытия на станке шаберного типа. Затем защитный слой отверждают в непрерывной печи при температуре от примерно 65 до 95°C и

высушивают. После двух чередований нанесения покрытия и высушивания получают защитный слой толщиной приблизительно 8 мил (203-213 мкм). Затем на защитный слой наносят поливом мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, отверждают в печи при температуре от примерно 65 до 95°C и высушивают. Затем эти устройства высекают штампом по способу насечки и снимают с литевой поверхности.

Пример 2. Плацебо-контролируемое двойное слепое исследование для оценки эффективности бупренорфина ВЕМА у субъектов с хронической болью в нижней части спины от умеренной до сильной степени.

Выполнили 12-недельное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование с отменой препарата для оценки эффективности и безопасности бупренорфина, доставляемого два раза в сутки через трансмукозальное устройство для доставки лекарств с усиленным поглощением (бупренорфин ВЕМА) у субъектов с хронической болью в нижней части спины от умеренной до сильной степени. Это исследование было также предназначено для определения диапазона доз бупренорфина ВЕМА, эффективных для лечения хронической боли в нижней части спины от умеренной до сильной степени.

i) Дизайн исследования.

Исследование состояло из открытого периода титрации дозы, продолжающегося до 4 недель, с последующим рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым периодом лечения в 12 недель. Субъекты продолжали текущее лечение боли во время первоначального периода отбора (с -14 по -1 день) и до 12-24 ч до 0/1 дня открытого периода титрации дозы. Оценки перед использованием препарата выполнили на 0 день открытого периода титрации, а первую дозу исследуемого лекарства приняли на 1 день открытого периода титрации.

Во время открытого периода титрации субъектам вводили бупренорфин ВЕМА приблизительно каждые 12 ч, а коррекцию дозы выполняли с интервалами в течение периода до 4 недель до определения стабилизированной дозы (т.е. дозы, которая обеспечивает значительное облегчение боли и является хорошо переносимой). Последовательность титрации бупренорфина ВЕМА представлена в табл. 2. Субъекты, для которых не было возможности определить стабилизированную дозу, были исключены из исследования.

Таблица 2

Схема титрации бупренорфина ВЕМА

Дни исследования	Последовательность титрации - низкая доза бупренорфина ВЕМА (Q12 часов)
1	A
7 (±3 дня)	2xA
14 (±3 дня)	3xA
21 (±3 дня)	4xA

Субъекты, для которых была определена стабилизированная доза и которые принимали эту дозу по меньшей мере 12 раз в течение последних 7 дней, приняли участие в 12-недельном, двойном слепом периоде лечения, в котором половина субъектов принимала ВЕМА плацебо, а половина продолжила прием бупренорфина ВЕМА в стабилизированной дозе. Участие каждого субъекта во всем исследовании продолжалось в течение 19 недель. Схематическое изображение дизайна исследования представлено на фиг. 1.

ii) Группа субъектов, принявших участие в исследовании.

Субъекты, которые были выбраны для включения в исследования, были субъектами, не получавшими опиоидов или принимавшими опиоиды, как описано ранее. Субъекты, принимавшие опиоиды, представляли собой субъектов, принимавших ≤60 мг пероральную суточную дозу морфина или эквивалентную обезболивающую дозу другого разрешенного опиоида в течение 1 недели или дольше. Субъекты, не получавшие опиоидов, представляли собой субъектов, не принимавших опиоидов в течение 1 недели или дольше.

В общей сложности в исследовании приняли участие 334 субъекта, из которых 332 субъекта вошли в 4-недельный открытый период титрации дозы. Поскольку 97 субъектов прекратили лечение в течение открытого периода титрации, в общей сложности 235 субъектов продолжили лечение в 12-недельном периоде двойного слепого лечения. Из 117 субъектов, получавших бупренорфин ВЕМА, 28 прекратили лечение и 89 субъектов завершили исследование. Из 118 субъектов, получавших плацебо, 37 прекратили лечение и 81 субъект завершил исследование. Распределение участников в ходе клинического исследования представлено на фиг. 2, а характеристики группы, принявшей участие в этом исследовании, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристики испытуемой группы

	Открытая титрация	Двойное слепое лечение	Двойное слепое лечение
	ВЕМА бупренорфин	ВЕМА бупренорфин	Плацебо
Количество субъектов	332	117	118
Средний возраст (лет)	51	51	51
Женщины, n (%)	55,5	53	56
Не получавшие опиоидов (%)	62,7	62,4	69,5
Средняя интенсивность боли при отборе	7		
Средняя интенсивность боли в исходном состоянии	НД	3,23	3,26

iii) Обезболивающая эффективность бупренорфина ВЕМА.

Обезболивающую эффективность оценивали ежедневно по субъективным оценкам средней интенсивности боли субъекта за последние 24 ч по шкале от 0 до 10, где 0 представляет собой отсутствие боли, и 10 представляет собой самую сильную вообразимую боль (11-балльная количественная шкала оценки, NRS). Среднее изменение ежедневной интенсивности боли от значения в исходном состоянии (CBL) до последнего визита в течение двойного слепого периода лечения представлено ниже в табл. 4-10. В табл. 4-6 представлены данные среднего изменения для различных групп субъектов, а в табл. 7-10 представлены данные среднего изменения для групп субъектов, которым вводили разные дозы бупренорфина.

Таблица 4

Средняя ежедневная интенсивность боли - все субъекты

Параметр	ВЕМА бупренорфин	Плацебо
Количество субъектов	117	118
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,23 (1,19)	3,26 (1,22)
Конечное	3,59 (1,91)	3,77 (2,22)
Разница по методу наименьших квадратов	0,35	0,51
Сравнение лечения по изменению от исходного значения (CBL) Бета-бупренорфин (CBL ВВ) минус плацебо		-0,16
p-значение		0,53

Таблица 5

Средняя ежедневная интенсивность боли - субъекты,
принимавшие опиоиды

Параметр	ВЕМА бупренорфин	Плацебо
Количество субъектов	44	36
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,50 (1,14)	3,43 (0,87)
Конечное	4,05 (2,04)	4,86 (2,03)
Разница по методу наименьших квадратов	0,57	1,41
Сравнение лечения СВЛ ВВ минус плацебо	-0,84	
p-значение	0,067	

Таблица 6

Средняя ежедневная интенсивность боли - субъекты,
не получавшие опиоидов

Параметр	ВЕМА бупренорфин	Плацебо
Количество субъектов	73	82
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,07 (1,20)	3,19 (1,33)
Конечное	3,31 (1,78)	3,29 (2,1)
Разница по методу наименьших квадратов	0,21	0,13
Сравнение лечения СВЛ ВВ минус плацебо	0,08	
p-значение	0,78	

Как показано в табл. 5, изменение от исходного значения в оценке ежедневной боли для бупренорфина ВЕМА по сравнению с плацебо является почти статистически значимым в группе, принимавшей опиоиды.

Таблица 7

Средняя ежедневная интенсивность боли у субъектов,
проходивших лечение суточной дозой А мкг бупренорфина

Параметр	Доза А бупренорфина ВЕМА, мкг	Плацебо
N	28	33
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	2,79 (1,51)	3,12 (1,38)
Конечное	3,58 (1,79)	2,88 (2,18)
Разница по методу наименьших квадратов	0,72	-0,24
Сравнение лечения CBL ВВ минус плацебо	0,90	
p-значение	0,085	

Таблица 8

Средняя ежедневная интенсивность боли у субъектов, проходивших
лечение суточной дозой 2×А мкг бупренорфина

Параметр	Доза 2хА бупренорфина ВЕМА, мкг	Плацебо
N	31	33
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,25 (1,13)	3,33 (1,12)
Конечное	3,23 (1,73)	4,04 (2,27)
Разница по методу наименьших квадратов	-0,03	0,72
Сравнение лечения CBL ВВ минус плацебо	-0,74	
p-значение	0,17	

Таблица 9

Средняя ежедневная интенсивность боли у субъектов,
проходивших лечение суточной дозой 3×А мкг бупренорфина

Параметр	Доза 3хА бупренорфина ВЕМА, мкг	Плацебо
N	22	31
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,43 (0,87)	3,48 (1,25)
Конечное	4,24 (2,48)	4,0 (2,23)
Разница по методу наименьших квадратов	0,79	0,53
Сравнение лечения CBL ВВ минус плацебо	0,26	
p-значение	0,70	

Таблица 10

Средняя ежедневная интенсивность боли у субъектов, проходивших лечение суточной дозой 4×А мкг бупренорфина

Параметр	Доза 4хА бупренорфина ВЕМА, мкг	Плацебо
N	36	21
Первичный анализ, среднее (стандартное отклонение)		
Исходное значение	3,45 (1,09)	3,04 (1,05)
Конечное	3,69 (1,75)	4,27 (1,92)
Разница по методу наименьших квадратов	0,29	1,13
Сравнение лечения CBL ВВ минус плацебо	-0,84	
p-значение	0,11	

Изображенная на фиг. 3 диаграмма представляет собой среднее изменение от исходного значения для ежедневной интенсивности боли для всех субъектов; для всех субъектов принимавших 2×А мкг, 3×А мкг или 4×А мкг бупренорфина ВЕМА; для всех принимавших опиоиды субъектов; и для всех принимавших опиоиды субъектов, принимавших 2×А мкг, 3×А мкг или 4×А мкг бупренорфина ВЕМА.

iv) Инцидентность побочных эффектов.

Побочные эффекты (АЕ, англ. adverse events) были отмечены для всех субъектов в данном исследовании. АЕ определяли как любое нежелательное медицинское явление у пациента или субъекта, проходящего клиническое исследование, которому вводили фармацевтический продукт, и которое обязательно имеет причинную взаимосвязь с этим лечением. Общее количество побочных эффектов, записанное для периода открытой титрации и периода двойного слепого лечения, перечислено в табл. 11.

Таблица 11

Суммарные побочные эффекты, возникшие в ходе лечения (TEAE)

	Открытая титрация	Двойное слепое лечение	
	ВЕМА бупренорфин, n (%)	ВЕМА бупренорфин n (%)	Плацебо n (%)
Субъекты с ≥ 1 АЕ	219 (66)	73 (62)	68 (58)
Субъекты с ≥ 1 АЕ, приведшими к прерыванию исследования		6 (5)	3 (2)
Прерывание из-за отмены опиоидов			
Субъекты с ≥ 1 SAE		1 (1)	0
АЕ, отмеченные у > 5% субъектов			
Тошнота	108 (32)	11 (9)	10 (8)
Рвота	20 (6)	6 (5)	4 (3)
Констипация	36 (11)	7 (6)	3 (2)
Головокружение	30 (9)	4 (3)	1 (1)
Головная боль	39 (12)	12 (10)	5 (4)

Интенсивность АЕ описывали как слабые, умеренные или сильные следующим образом.

Слабые: АЕ, которые были временными, не требовали специального лечения и не мешали повседневной деятельности субъекта.

Умеренные: АЕ, которые доставляют небольшое неудобство или беспокойство субъекту и могут мешать повседневной деятельности, но обычно облегчаются простыми терапевтическими мерами.

Сильные: АЕ, которые препятствуют повседневной деятельности субъекта и обычно требуют системной лекарственной терапии или другого лечения.

В табл. 12 показано количество и процент субъектов, испытавших ТЕАЕ в ходе открытого периода титрации, в котором приняли участие 330 субъектов, при этом все ТЕАЕ характеризовались определенной интенсивностью эффектов и взаимосвязью с исследуемым лекарством. В табл. 13 показаны аналогичные данные для двойного слепого периода лечения и группы лечения бупренорфином, в которую вошли 117 субъектов. Максимальную интенсивность, отмеченную когда-либо для каждого эффекта, а также взаимосвязь с лекарством при этой интенсивности использовали для классификации побочных эффектов. "Связанная с лекарством" категория указана как "R" и включает побочные эффекты, которые, по оценке исследователя, "возможно" или "вероятно" связаны с лекарством. "Не связанная с лекарством" категория указана как "NR".

Таблица 12

ТЕАЕ по интенсивности эффектов и взаимосвязь с лекарством в течение открытого периода титрации

Профиль АЕ	Интенсивность АЕ и взаимосвязь с лекарством									
	Слабые		Умеренные		Сильные		Не указано		Итого	
	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)
Количество субъектов с ≥ 1 ТЕАЕ	49 (14,8)	52 (15,8)	63 (19,1)	34 (10,3)	12 (3,6)	10 (3,0)	0	0	124 (37,6)	96 (29,1)
Констипация	23 (7,0)	4 (1,2)	5 (1,5)	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0	0	31 (9,4)	5 (1,5)
Тошнота	50 (15,2)	9 (2,7)	42 (12,7)	1 (0,3)	5 (1,5)	1 (0,3)	0	0	97 (29,4)	11 (3,3)
Рвота	3 (0,9)	6 (1,8)	7 (2,1)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	12 (3,6)	7 (2,1)
Головокружение	13 (3,9)	3 (0,9)	10 (3,0)	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0	0	26 (7,9)	4 (1,2)
Головная боль	15 (4,5)	9 (2,7)	8 (2,4)	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,3)	0	0	26 (7,9)	13 (3,9)

Таблица 13

ТЕАЕ по интенсивности эффектов и взаимосвязь с лекарством
в течение двойного слепого периода лечения

Профиль АЕ	Интенсивность АЕ и взаимосвязь с лекарством									
	Слабые		Умеренные		Сильные		Не указано		Итого	
	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)
Количество субъектов с ≥ 1 ТЕАЕ	9 (7,7)	24 (20,5)	11 (9,94)	23 (19,7)	1 (0,9)	5 (4,3)	0	0	21 (17,9)	52 (44,4)
Констипация	3 (2,6)	0	4 (3,4)	0	0	0	0	0	7 (6,0)	0
Тошнота	5 (4,3)	3 (2,6)	3 (2,6)	0	0	0	0	0	8 (6,8)	3 (2,6)
Рвота	0	2 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	0	3 (2,6)	3 (2,6)
Головокружение	1 (0,9)	0	2 (1,7)	0	1 (0,9)	0	0	0	4 (3,4)	0
Головная боль	1 (0,9)	7 (0,6)	2 (1,7)	1 (0,9)	0	1 (0,9)	0	0	3 (2,6)	9 (7,7)

Пример 3. Фармакокинетические профили для бупренорфина ВЕМА.

Фармакокинетические параметры для доз бупренорфина ВЕМА, используемых при лечении хронической боли, определили в отдельном исследовании многократных нарастающих доз. Бупренорфин ВЕМА, содержал дозы бупренорфина 2хА мкг и 4хА мкг. Каждую дозу вводили два раза в сутки в течение 3 дней с серийным сбором образцов крови. Некоторые фармакокинетические параметры представлены в табл. 14.

Таблица 14

Некоторые фармакокинетические параметры для буккальных пленок бупренорфина ВЕМА, содержащих 1хА мкг, 2хА мкг, 3хА мкг и 4хА мкг бупренорфина

Фармакокинетические параметры (средние значения)	1хА мкг	2хА мкг	3хА мкг	4хА мкг
T_{max} (ч)	2,90	2,61	2,00	2,20
C_{max} (нг/мл)	0,0766	0,156	0,216	0,364
C_{min} (нг/мл)	0,0157	0,0371	0,0558	0,0862
C_{avg} (нг/мл)	0,0409	0,0805	0,113	0,195
AUC_{0-t} (ч*нг/мл)	0,4903	0,9658	1,358	2,343
AUC_{last} (ч*нг/мл)	0,4085	0,7902	1,111	5,033

T_{max} относится к времени для достижения равновесной концентрации C_{max} бупренорфина в плазме.

C_{max} относится к максимальной концентрации в плазме при равновесии.

C_{min} относится к минимальной концентрации в плазме при равновесии.

C_{avg} относится к средней концентрации в плазме при равновесии.

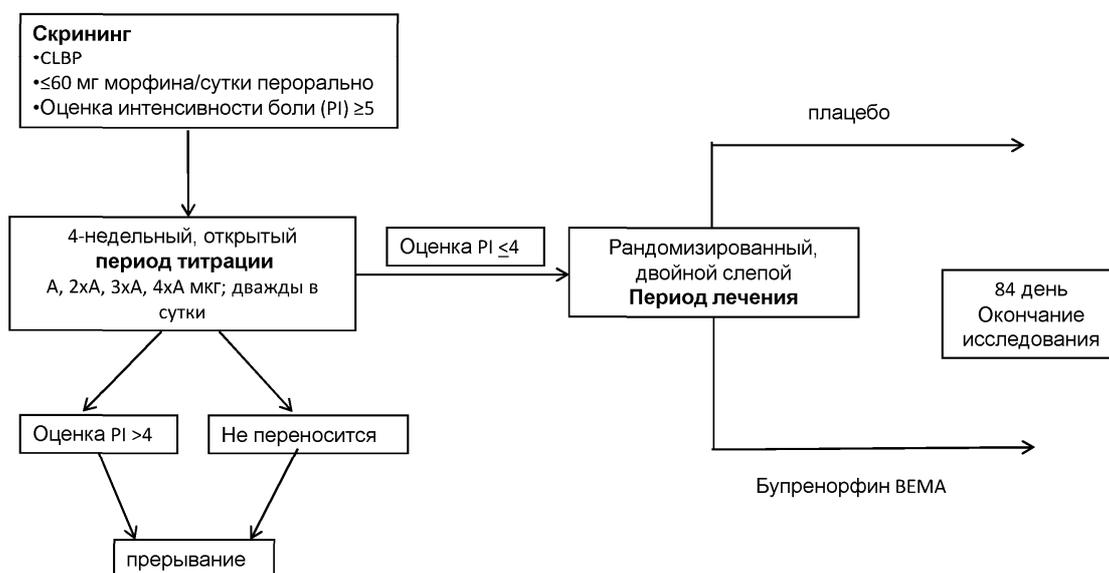
AUC_{0-t} относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, начиная с нулевого времени и до определенного интервала доз.

AUC_{last} относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, начиная с нулевого времени до времени последней количественно определяемой концентрации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической боли у субъекта, принимавшего опиоиды, включающий введение мукоадгезивного биоразлагаемого устройства для доставки лекарств один или два раза в сутки, при этом указанное устройство содержит биоразлагаемый мукоадгезивный слой, содержащий от 100 мкг до 0,9 мг бупренорфина и буферизованный до pH от 4,0 до 6,0; и защитный слой, буферизованный до pH от 4,0 до 4,8, который не содержит опиоидного антагониста; при этом указанное устройство обеспечивает равновесную концентрацию C_{\max} бупренорфина в плазме в диапазоне от 0,156 до 0,364 нг/мл с обеспечением однонаправленного градиента при нанесении на поверхность слизистой оболочки; и при этом у указанного субъекта, прошедшего лечение, наблюдаются слабые или умеренные побочные эффекты, характерные для опиоидов, или не наблюдается каких-либо побочных эффектов, характерных для опиоидов.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное устройство вводят один раз в сутки.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная хроническая боль представляет собой хроническую боль в нижней части спины.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная хроническая боль представляет собой хроническую боль в нижней части спины от умеренной до сильной степени.
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что общая суточная доза бупренорфина, вводимая субъекту, составляет от 200 до 1800 мкг.
6. Способ по п.5, отличающийся тем, что общая суточная доза бупренорфина, вводимая субъекту, выбрана из группы, состоящей из 200, 220, 240, 280, 300, 320, 350, 360, 400, 450, 480, 500, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 860, 900, 960, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, 1600 и 1800 мкг бупренорфина.
7. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная хроническая боль представляет собой невропатическую боль.
8. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная хроническая боль представляет собой остеоартритную боль.
9. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное устройство содержит дозу бупренорфина, выбранную из группы, состоящей из 100, 110, 120, 140, 150, 160, 175 и 180 мкг.
10. Способ по п.1, отличающийся тем, что равновесное T_{\max} бупренорфина составляет от 2,00 до 2,90 ч.
11. Способ по п.1, отличающийся тем, что C_{\min} бупренорфина составляет от 0,0157 до 0,0862 нг/мл.
12. Способ по п.1, отличающийся тем, что равновесная AUC_{last} бупренорфина составляет от 0,4085 до 5,033 ч·нг/мл.

Схематический дизайн клинического исследования



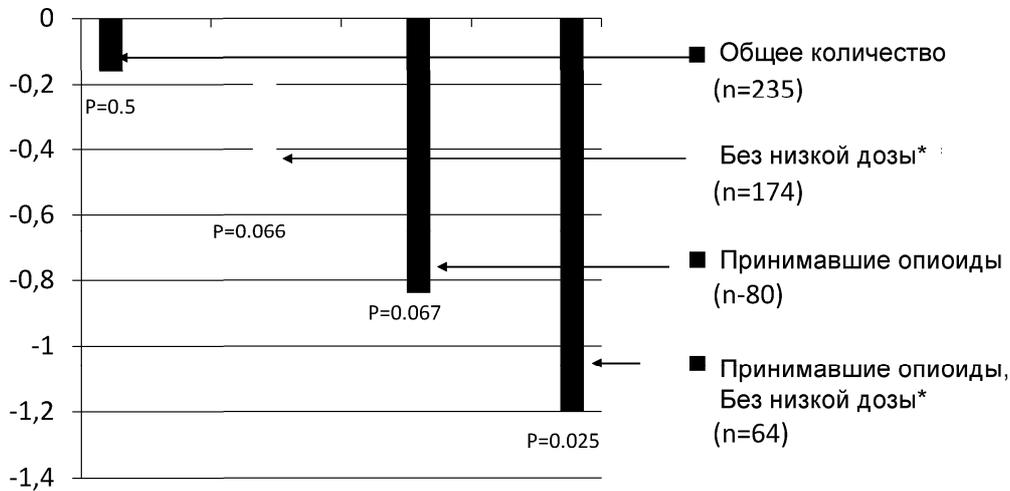
Фиг. 1

Распределение участников клинического исследования



Фиг. 2

Среднее изменение от исходного значения дневной интенсивности боли, бупренорфин ВЕМА минус плацебо



Фиг. 3

