

### Область, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к лечению симптомов синдрома отвыкания. В частности, изобретение касается лечения синдрома отвыкания у беременных женщин, зависящих от опиоидов, и к лечению опиоидной зависимости у новорожденных.

### Предпосылки создания изобретения

Синдром отвыкания от опиатов, или абстиненция, характеризуется совокупностью расширенных зрачков, ринита (насморка), раздражительности, тошноты и/или рвоты и/или тошноты и/или диареи и пилоэрекции (гусиной кожи) при уменьшении и отсутствии приема опиоидов или во время введения опиоидного антагониста (например, налоксана или налтрексона). Этот синдром часто ассоциируется с привыканием к чрезмерному употреблению опиоидов, поскольку многие наркоманы не могут пополнять запас опиоидов и не уменьшают дозы до того, как у них закончатся запасы лекарства. Однако наличие синдрома отвыкания не является самым существенным компонентом чрезмерного привыкания, так как оно представляет собой «форму поведения, характеризующуюся компульсивным употреблением лекарства и непреодолимым стремлением к его приобретению и применению» несмотря на известное вредное воздействие лекарства (Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J.G. Hardman (Ed.), McGraw-Hill Professional Publishing, 2001, p. 586). Одну часть потенциального лечения чрезмерного привыкания к наркотикам составляет устранение синдрома отвыкания от опиоидов. Наркоманы, принимающие опиоиды, могут очень привыкнуть к ним и поэтому они страдают от сильного и/или длительного синдрома отвыкания, когда они пытаются прекратить саморазрушение. Для уменьшения или профилактики синдрома отвыкания применяли многие лекарства, начиная с метадона в 1970-е годы. Кроме того, проводили изучение некоторых препаратов с целью уменьшения опиоидного «голода» у наркоманов. Эти препараты используют для лечения чрезмерного привыкания к опиоидам.

В настоящее время испытываются многие препараты для лечения указанной зависимости, например, Abbott 69024, амантидин, бупропион, бромкриптин, буспирон, карбамазепин (Tegretol), флуоксетин (Prozac), флупентиксол, гепирон, LAAM, Мазиндол, налтрексон и Schering 23390 (см. Scientific American, March 1991, p. 94-103). Очень немногие из этих лекарств оказались эффективными. Новые лекарства предназначены для замены метадона для лечения зависимости от опиоидов, например, бупренорфин, однако, имеется только ограниченная информация о клинических исследованиях (Fudula et al., NIDA Research Monograph 1991, 105:587-588).

Постоянное злоупотребление опиоидами во время беременности играет большую роль, так как может привести к осложнению у матери и ее ребенка.

На практике рекомендуется поддерживать зависимость от опиоидов у беременных женщин при помощи синтетических опиоидов. Согласно международным инструкциям с этой целью рекомендуется применять метадон. Однако у 60-80% новорожденных наблюдается неонатальный синдром отвыкания (NaS), характеризующийся большей длительностью, но меньшей серьезностью по сравнению с NaS после употребления во время беременности героина (Eder et al., Psychiatr Prax 2001, 28: 267-69). NaS может характеризоваться одним или несколькими признаками: тремором, раздражительностью, гипертонусом, рвотой, чиханием, лихорадкой, плохим засасыванием молока и судорогами.

Последние исследования показали безопасность и эффективность других синтетических опиоидов, включая сублингвальный бупренорфин, для лечения беременных пациентов. Лечение при помощи бупренорфина оказалось безопасным и эффективным во время беременности, когда мать не злоупотребляла героином, что показало наблюдение за токсикологией мочи (Eder et al, Psychiatr Prax 2001, 28: 267-69).

Бупренорфин является сильнодействующим частичным агонистом  $\mu$ -опиоидного рецептора, который оказался эффективным для контролирования боли у многочисленных пациентов при введении его различными путями, включая внутривенные, эпидуральные, интратекальные или сублингвальные, молодым и пожилым пациентам (Inagaki et al., Anesth Analg 1996, 83:530-536; Brema et al., Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16:109-116; Capogna et al., Anaesthesia 1988, 43:128-130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998, 15:147-152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986, 10:251-255).

Существуют несколько видов трансдермальных составов бупренорфина, описанных в литературе. См., например, патент США 5240711, Hille et al., 5225199, Hidaka et al., 5069909, Sharma et al., 4806341, Chien et al., 5026556, Drust et al., 5613958, Kochinke et al. и 5968547, Reder et al. Системы трансдермальной доставки бупренорфина, выпускаемые Lohmann Therapie-Systeme GmbH and Co., в настоящее время продаются в странах Европейского Союза под торговым названием TRANSTEC. Эти пластыри содержат 20, 30, 40 мг бупренорфина, обеспечивающих скорость доставки или «избыточного выделения», равную 35, 52,5 и 70 мкг/ч, соответственно.

Трансдермальные системы доставки фентанила, другого антагониста опиоида, являются коммерчески доступными, например, под названием Duralnesic.

Было установлено, что бупренорфин является сильнодействующим анальгетиком - антагонистом опиоидов, не проявляющим психотомиметического действия, иногда обнаруживаемого у других анальгетиков - антагонистов. Испытания на животных и людях показали, что бупренорфин обладает и агонистическими (морфиноподобными) и антагонистическими свойствами (морфина). Однако из данных по

изучению прямой зависимости животных и людей был сделан вывод, что бупренорфин не вызывает значительной физической зависимости и обладает свойством вызывать очень небольшую физиологическую зависимость, как показывает изучение самовведения лекарств животными и измерение проявлений эйфории у людей, бывших наркоманами. Агонистические и наркотические антагонистические характеристики бупренорфина изучали у людей, употребляющих опиаты. Так, оральное введение бупренорфина с дозой 6-16 мг ускоряет абстиненцию у наркоманов с сильной зависимостью от опиатов, осуществляя детоксикацию. С другой стороны, при исследовании субъектов, получающих довольно низкую дневную дозу орального метадона, было установлено, что сублингвальный бупренорфин может заменить метадон при наличии только небольшого дискомфорта. В этом случае бупренорфин вел себя как агонист опиатов с низкой активностью.

Недавние исследования позволили оценить последствия приема лекарств у зависимых от лекарства матерей и влияние действия бупренорфина на смертность новорожденных (Jernite et al., Arch Pediatr., 1999, 6(11):1179-85). Это исследование показало, что применение бупренорфина во время беременности может уменьшить осложнения при наличии зависимости у плода/ребенка, такие как недоношенность, замедление роста, дистресс у плода и гибель плода.

Последствия активного злоупотребления опиоидами для плода у беременных наркоманок включают пониженную оксигенацию, вызывающую повреждения многих органов из-за депрессии дыхательных путей у матери, нарушение питания in utero из-за нарушения питания матери вследствие вызванных опиатами истощения или спутанности сознания, аномальное невральное развитие вследствие действия опиата во время развития плода, приводящего к снижению регуляции опиатных рецепторов и переменному аномальному развитию неврального пути, действие других фетальных токсинов, поскольку большинство нелегально доставляемых опиатов загрязнены, действие других фетальных токсинов из-за плохих показаний матерей с опиатной интоксикацией и подверженность травмам (намеренным или случайным) из-за ухудшения оценки ситуации у матерей с опиатной интоксикацией.

Информация о непосредственном и опосредованном действии бупренорфина на плод является существенной для определения его влияния на лечение беременных женщин, зависимых от опиатов. Кроме того, терапевтический уровень бупренорфина в крови матери может не иметь опосредованного влияния (через плаценту) на плод (Nanovskaya et al., J. Pharmacology and Exp. Ther. 2002, 300:26-33). Это исследование показало, что низкая передача бупренорфина через плаценту в круг кровообращения плода может объяснить умеренность/отсутствие неонатального синдрома отмены у ограниченного числа матерей, получающих лекарство во время беременности. Далее, лечение бупренорфином хорошо переносится беременными женщинами по сравнению с лечением метадонем, как показывает сравнение (Fischer et al., Addiction 2000, 95(2):239-244).

В настоящее время лечение наркомании бупренорфином предотвращает или ослабляет синдром отмены и может уменьшить опиоидный «голод». Бупренорфин для лечения чрезмерного привыкания к опиоидам вводится ежедневно или через день в виде сублингвальных таблеток или сублингвального раствора.

Хотя метадон является единственным агонистом опиоидов, одобренным в настоящее время в США для лечения, бупренорфин обладает многими желательными характеристиками для лечения зависимости от опиатов: а) способностью заменять опиаты в случае умеренной зависимости, б) очень умеренными проявлениями синдрома отмены в случае отмены лекарства и в) достаточно высокой безопасностью.

Однако для лечения имеются потенциальные проблемы с сублингвальным бупренорфином, такие как необходимость частого дозирования. Это ограничивает подвижность наркомана во время лечения и часто приводит к ощущению, что возвращение к продуктивной жизни будет затруднено из-за соблюдения схемы дозирования.

Таким образом, отсутствие эффективных методов лечения наркотической зависимости как для обычных людей, так и для зависимых от лекарства беременных женщин является сильной мотивацией к разработке новых подходов. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой и других потребностей и обеспечивает способ, направленный на профилактику и/или лечение синдрома отмены у зависимых от опиоидов беременных женщин и их плодов.

### **Сущность изобретения**

Данное изобретение предусматривает особую схему приема бупренорфина, которая обеспечивает лечение синдрома отмены или абстиненции у пациентов, зависимых от лекарств или привыкших к опиоидам, в случае необходимости такого лечения.

Изобретение предусматривает способ лечения синдрома отмены или абстиненции у зависимых от лекарства или толерантных к опиоидам пациентам в случае необходимости такого лечения, причем этот способ включает трансдермальное введение некоторого количества бупренорфина, эффективного для ослабления симптомов синдрома отмены у пациента. Предпочтительно таким пациентам является беременная женщина.

Женщина может иметь привычку к чрезмерному употреблению, например, опиата, такого как, например, героин.

Изобретение также относится к способу лечения синдрома отмены или абстиненции у пациента,

включающему введение пациенту (1) первой трансдермальной дозированной формы, содержащей бупренорфин в течение первого промежутка, составляющего не более примерно 5 дней, (2) второй трансдермальной дозированной формы, содержащей бупренорфин, в течение второго промежутка времени, который составляет не более примерно 5 дней, причем вторая дозированная форма содержит ту же дозу бупренорфина или большую дозу бупренорфина, чем первая дозированная форма, и (3) третьей трансдермальной дозированной формы, содержащей бупренорфин в течение третьего промежутка времени, составляющего по меньшей мере 2 дня, причем эта третья дозированная форма содержит большую дозу бупренорфина, чем вторая дозированная форма.

Согласно конкретным вариантам первая, вторая и третья трансдермальные дозированные формы содержат соответственно примерные количества бупренорфина, указанные в следующей таблице.

Первая (мг)	Вторая (мг)	Третья (мг)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

Предпочтительно, чтобы эта схема приема приводила к профилю бупренорфина в плазме, когда средняя концентрация бупренорфина в плазме после введения третьей дозированной формы составляет около 800 пг/мг.

Согласно предпочтительному варианту способ по изобретению включает также дополнительно введение четвертой дозированной формы, содержащей бупренорфин в течение четвертого промежутка времени, который начинается после третьего промежутка введения. Например, четвертая дозированная форма может содержать, например, 10, 20, 30 или 40 мг бупренорфина для промежутка дозирования, составляющего 7 дней.

В конкретных вариантах доза в дозированных формах уменьшается, как только симптомы синдрома отмены ослабевают.

Трансдермальное введение осуществляют при помощи трансдермальной системы, выбранной из топического геля, лосьона, мази, системы для введения через слизистую, приспособления для введения через слизистую и системы для ионофоретической доставки.

#### **Подробное описание изобретения**

Данное изобретение предусматривает способ более быстрого эффективного лечения и/или профилактики синдрома абстиненции у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно предпочтительному варианту способ используют для лечения зависимых от опиоидов беременных женщин и ослабления симптомов синдрома отмены у новорожденного, мать которого подвергалась лечению.

Таким образом, способ по изобретению можно применять для лечения или профилактики синдрома отмены, например, героина у беременной женщины.

Беременная женщина, подвергающаяся лечению по изобретению, может быть зависимой от лекарства по рецепту или лекарства без рецепта до того, как она забеременела или же ставшей зависимой во время беременности.

Способ включает введение субъекту эффективного количества бупренорфина в особой дозированной форме по особой схеме приема. Дозированная форма и схема приема предусматривают введение субъекту ряда трансдермальных дозированных форм с бесконечно малым приращением дозы бупренорфина. Предпочтительно, чтобы увеличение дозы происходило быстро, чтобы достичь эффективности как можно быстрее при уменьшении вредного воздействия слишком большой начальной дозы бупренорфина.

Схема трансдермального приема по изобретению обеспечивает более эффективный способ введения бупренорфина для лечения зависимости.

В случае беременной женщины этот способ замедляет развитие синдрома отмены у плода (и позже у новорожденного) во время лечения беременной матери от зависимости. Кроме того, этот способ не требует ежедневного контроля дозирования. Следовательно, этот способ увеличивает степень соблюдения пациентом условий лечения и эффективность лечения.

Действительно, согласно некоторым вариантам данное изобретение позволяет достигнуть повышенной эффективности контроля над синдромом отмены как у беременных женщин и плода, так и у новорожденных.

Схема приема по изобретению может быть описана как введение ряда трансдермальных дозированных форм, включающих увеличение с малым приращением дозы бупренорфина. Это относится к применению трансдермальной дозированной формы для субъекта, злоупотребляющего лекарствами, предпочтительно беременной женщине, что может привести к достижению уровня бупренорфина в крови, достаточного для профилактики и/или лечения синдрома отмены у пациента. Лечение будет проводиться до

тех пор, пока пациент не будет готов к титрованному уменьшению концентрации препарата. Титрование «снятие с препарата» не начинают во время беременности из-за риска возврата к злоупотреблению, что представляет опасность для новорожденного.

Например, ряд трансдермальных дозированных форм можно вводить по схеме, когда первая дозированная форма содержит 5 мг бупренорфина, с последующим введением дозированных форм, содержащих 5 и 10 мг. Альтернативно, дозированные формы могут содержать 10 мг и 10 мг бупренорфина или 20 мг бупренорфина. Согласно другим вариантам вводят 30 мг и/или 40 мг бупренорфина.

Используемое далее сокращение «BTDS» означает «трансдермальная система, содержащая бупренорфин», а сокращение «BTDS X», где X обозначает число более 0, означает трансдермальную дозированную форму, содержащую X мг бупренорфина.

Таким образом «BTDS 5» содержит около 5 мг бупренорфина. Предпочтительно, чтобы BTDS содержала бупренорфин в форме основания или соли, предпочтительнее в форме основания.

Термин «анальгетически эффективное» количество означает количество агента, способного снизить уровень болевого ощущения, испытываемого пациентом. Уровень боли пациента можно оценить при помощи визуальной аналоговой шкалы (VAS) или шкалы типа шкалы Ликерта (Likert). VAS представляет собой прямую линию, один конец которой означает отсутствие боли и другой конец - наличие самой сильной боли. Пациентов просят отмечать на этой линии точки, определяющие в данный момент степень боли по их мнению, при этом длина от точки отсутствия боли может быть отнесена к длине всей шкалы. Шкала Ликерта является шкалой оценки обычно в интервале от 1 до 5, основанной на согласии или несогласии с утверждениями. Можно также применять тип шкалы оценок по 11-балльной системе (от 0 до 10).

Такие шкалы оценки боли можно применять для визуализации изменения степени боли у пациента во время лечения, например, снижения уровня боли у пациента или группы пациентов, испытываемой до и после начала терапии боли.

#### Бупренорфин.

Данное изобретение относится к бупренорфину или его фармацевтически приемлемой соли, простому эфиру, сложному эфиру, производному кислоты, энантиомеру, диастереомеру, рацемату, полиморфу или сольвату. В уровне техники указано, что не основываясь на какой-либо теории, бупренорфин можно рассматривать как частичный агонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов центральной нервной системы (CNS) и периферических тканей. Бупренорфин обладает многими видами активности, например, анальгетическим действием, полных  $\mu$ -опиоидных агонистов. Частичные агонисты вообще включают соединения со сродством к рецептору, но в отличие от полных агонистов они обладают только небольшой степенью фармакологического эффекта, даже если большая часть рецепторов оккупирована соединением. «Эффект потолка» для анальгезии (т.е. отсутствие дополнительного обезболивания с увеличением дозы) для бупренорфина часто отмечался во многих животных моделях. Он очень липофилен и диссоциирует из опиоидных рецепторов медленно. Полагают также, что бупренорфин связывается с высоким сродством с  $\mu$ - и  $\kappa_1$ -рецепторами и с низким сродством с  $\delta$ -рецепторами. Свойственная агонисту активность в отношении  $\kappa$ -рецептора кажется ограниченной и существуют многочисленные доказательства, что бупренорфин обладает антагонистической активностью в отношении  $\kappa$ -рецепторов. Отсутствие  $\kappa$ -агонизма объясняет отсутствие у бупренорфина дисфорического и психотомиметического действия, часто наблюдаемого у лекарств, являющихся агонистами/антагонистами. Другие исследования позволяют предположить, что антагонизм бупренорфина в отношении опиоидов может быть опосредован через взаимодействие с  $\delta$ -рецепторами опиоидов.

Известно, что бупренорфин медленно связывается с  $\mu$ -рецептором и медленно диссоциирует из него. Высокое сродство бупренорфина к  $\mu$ -рецептору и его медленное связывание с ним и медленная диссоциация из него позволяют предположить, что рецептор объясняет продолжительность анальгезии и, частично, ограниченную физическую зависимость, наблюдаемую при применении лекарства.

Высокое сродство к связыванию может также объяснить тот факт, что бупренорфин может блокировать  $\mu$ -агонистическое действие других введенных опиоидов.

Как и другие опиоидные агонисты, бупренорфин обеспечивает анальгезию, зависящую от дозы. Точный механизм этого не имеет объяснений, но кажется, что анальгезия является результатом высокого сродства бупренорфина к  $\mu$ - и, возможно,  $\kappa$ -опиоидным рецепторам в центральной нервной системе.

Лекарство может также менять болевой порог (порог афферентных нервных окончаний в ответ на вредные раздражители). Анальгетическое действие парентерального бупренорфина превышает примерно в 25-50 раз действие парентерального морфина и примерно в 200 раз действие пентазоцина и примерно в 600 раз действие меперидина.

#### Соли и производные.

Данное изобретение предусматривает также применение различных фармацевтических приемлемых солей, простых эфиров, сложных эфиров, производных кислот и производных активного соединения с меняющейся растворимостью в воде. Данное изобретение охватывает также применение всех активных индивидуальных энантиомеров, диастереомеров, рацематов и других изомеров соединения. Настоящее

изобретение включает также применение всех полиморфных форм и сольватов, таких как гидраты и сольваты с органическими растворителями. Такие изомеры, полиморфные формы и сольваты могут быть получены известными способами, такими как региоспецифический и/или энантиоселективный синтез и разрешение.

Подходящие соли соединения включают, без ограничений, соли присоединения к кислотам, например полученные с применением соляной, бромисто-водородной, йодисто-водородной, перхлорной, серной, азотной, фосфорной, уксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, пировиноградной, малоновой, янтарной, малеиновой, фумаровой, малевой, винной, лимонной, бензойной, угольной, коричной, миндальной, метансульфоновой, этансульфоновой, гидроксиэтансульфоновой, бензолсульфоновой, п-толуолсульфоновой, циклогексансульфоновой, салициловой, п-аминосалициловой, 2-феноксibenзойной и 2-ацетоксибензойной кислоты; соли сахараина, соли щелочных металлов, такие как натриевые и калиевые соли, соли щелочно-земельных металлов, такие как кальциевые и магниевые, и соли, образованные органическими и неорганическими лигандами, такие как соли четвертичного аммония.

Другие подходящие соли включают, без ограничения, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавиуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, глеколлиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактабионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамина аммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), польминат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, силицилат, стеорат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и волерат.

Данное изобретение охватывает пролекарства соединения. Пролекарства включают, без ограничения, функциональные производные бупренорфина, которые легко превращаются *in vivo* в бупренорфин. Обычные методы выбора и подготовки подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Трансдермальные дозированные формы.

Трансдермальные дозированные формы удобны для доставки многих различных активных терапевтически эффективных агентов, включая, без ограничения, анальгетики, такие как, например, опиоидные анальгетики. Типичные опиоидные анальгетики включают, без ограничения, фентанил, бупренорфин, эторфины и другие очень активные наркотики. Трансдермальные дозированные формы особенно пригодны для пролонгированного и длительного высвобождения активных агентов.

Трансдермальные дозированные формы могут подразделяться на трансдермальные дозированные изделия и трансдермальные дозированные составы. Наиболее распространенным трансдермальным дозированным изделием является диффузионная трансдермальная система (трансдермальный пластырь), использующая или резервуар и жидкостью, или адгезивную матрицу, содержащую лекарство в составе адгезива. Трансдермальные дозированные составы включают, без ограничения, топические гели, лосьоны, мази, системы и устройства для введения через слизистую и ионофоретические (электродиффузионные) системы доставки. Предпочтительная трансдермальная дозированная форма представляет собой пластырь.

Трансдермальные дозированные формы в виде пластыря согласно изобретению включают, предпочтительно, подложку из фармацевтически приемлемого материала, который является непроницаемым для бупренорфина. Подложка служит защитным слоем для бупренорфина и может также выполнять функцию носителя. Примеры подходящих для изготовления подложки материалов включают пленки из полиэтилена высокой и низкой плотности, полипропилена, поливинилхлорида, полиуретана, сложных полиэфиров, таких как полиэтилентерефталат, металлическую фольгу, металлические фольгированные ламинаты на основе таких подходящих полимерных пленок, текстильные ткани, если компоненты из резервуара не проникают через ткань из-за их физических свойств и т.п.

Предпочтительно, чтобы материалы, используемые для изготовления подложки, представляли собой ламинаты на основе полимерных пленок с металлической фольгой, например, алюминиевой.

Подложка может иметь любую подходящую толщину для обеспечения желательных защитных функций и функции носителя. Подходящая толщина составляет от примерно 10 до примерно 200 мк. Специалистам очевидно, как выбрать желательные материалы и толщину.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам трансдермальная дозированная форма по изобретению содержит слой фармакологически или биологически приемлемой полимерной матрицы. Обычно полимеры, применяемые для образования полимерной матрицы, должны быть способны к образованию тонких стенок или покрытий, через которые фармацевтические вещества могут проходить с регулируемой скоростью. Не ограничивающий перечень примеров материалов для включения в полимерную матрицу включает полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена с пропиленом, сополимеры этилена с этилакрилатом, сополимеры этилена с винилацетатом, силиконы, каучук, каучукоподобные синтетические гомо-, со- или блок-сополимеры, полиакриловые эфиры и их сополимеры, полиуретаны, полиизобутилен, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимер винилхлорида с винилацетатом, полиметакрилат (гидрогель), поливинилиденхлорид, полиэтилентерефталат, сополимер этилена с виниловым

спиртом, сополимер этилена с винилоксиэтанолом, силиконы, включая сополимеры силиконов, такие как сополимеры полисилоксана с полиметакрилатом, целлюлозы (например, этилцеллюлоза и сложные эфиры целлюлозы), поликарбонаты, политетрафторэтилен и их смеси. Примеры материалов для слоя полимерной матрицы представляют собой силиконовые эластомеры типа полидиметилсилоксана (например, силиконовые полимеры).

Предпочтительные силиконовые полимеры сшиваются и являются фармацевтически или биологически приемлемыми. Другими предпочтительными материалами для включения в слой полимерной матрицы являются силиконовые полимеры, которые могут сшиваться, имеющие диметил- и диметилвинилсилоксановые звенья, которые могут сшиваться с применением подходящего перекисного катализатора. Предпочтительными являются также такие полимеры, которые являются блок-сополимерами на основе стирола и 1,3-диенов (особенно линейные блок-сополимеры стирола с изопреном блок-сополимеров стирола с бутадиеном), полиизобутилены, полимеры на основе акрилатов и/или метакрилатов.

Слой полимерной матрицы может включать фармацевтически приемлемый сшивающий агент. Подходящие сшивающие агенты включают, например, тетрапропоксисилан. Предпочтительные трансдермальные системы доставки, применяемые в способах по изобретению, включают слои адгезива для прикрепления дозированной формы к коже пациента на желательный период введения. Если слой адгезива дозированной формы не может обеспечить адгезию на желательный промежуток времени, можно сохранить контакт между дозированной формой и кожей путем, например, прикрепления дозированной формы к коже пациента при помощи липкой ленты, например хирургической ленты. Слой адгезива предпочтительно включает применение любого известного адгезива, который фармацевтически совместим с дозированной формой и предпочтительно является гипоаллергенным, такого как полиакриловый адгезив, адгезив на основе сополимеров акрилатов (например, полиакрилата) и полиизобутилена. Согласно другим предпочтительным вариантам изобретения адгезив представляет собой гипоаллергенный и чувствительный к давлению клей.

Трансдермальные дозированные формы, которые могут применяться по изобретению, возможно, содержат агент, способствующий проницаемости. Такие агенты являются соединениями, которые ускоряют проникновение и/или абсорбцию бупренорфина кожей в поток крови пациента. Неограничивающий перечень этих агентов включает полиэтиленгликоли, поверхностно-активные вещества и т.п.

Иначе проницаемость бупренорфина можно обеспечить путем окклюзии дозированной формы после нанесения в желательном сайте на пациенте при помощи, например, окклюзионного биндажа. Проницаемость может быть ускорена путем удаления волос в месте нанесения путем, например, наложения скобок, бритья или применения депилятора. Другим ускорителем проницаемости является тепло. Полагают, что проницаемость может быть улучшена путем применения, наряду с другими, тепла излучения, например, инфракрасной лампы, в месте нанесения во время нанесения трансдермальной дозированной формы. Другие средства ускорения проницаемости бупренорфина, такие как применение ионофоретических средств, также входят в объем данного изобретения.

Предпочтительная трансдермальная дозированная форма по изобретению включает непроницаемую подложку из, например, сложного полиэфира; слой адгезива из, например, полиакрилата и матрицу, содержащую бупренорфин и другие желательные фармацевтические средства, такие как смягчители, ускорители проницаемости, агенты, регулирующие вязкость и т.п.

Активный агент, бупренорфин, может быть включен в устройство в резервуаре, матрице для лекарства и в слое лекарство/адгезив. Эта поверхность пластыря и количество активного агента на единицу поверхности определяют предельную дозу, которую может легко определить специалист.

Некоторые предпочтительные системы доставки включают также смягчитель в резервуаре или в матрице. Подходящие смягчители включают высшие спирты, такие как додеканол, ундеканол, октанол, сложные эфиры карбоновых кислот, причем спиртовой компонент может также быть полиэтоксигированным спиртом, диэфирами дикарбоновых кислот, такими как ди-н-бутиладипинат, и триглицеридами, особенно триглицеридами каприловой/капроновой кислот или кокосового масла с цепями средней длины. Другие примеры подходящих смягчителей представляют собой, например, многоатомные спирты, например, глицерин и 1,2-пропандиол, и такие, как леволиновая кислота и каприловая кислота, которые также могут быть этерифицированы полиэтиленгликолями.

В трансдермальную систему доставки по изобретению может быть также включен растворитель для бупренорфина. Предпочтительно, чтобы растворитель растворял бупренорфин в степени, достаточной для того, чтобы избежать при этом полного образования соли. Неограничивающий перечень подходящих растворителей включает растворители по меньшей мере с одной кислотной группой. Особенно подходят моноэфиры дикарбоновых кислот, такие как монометилглутарат и монометиладипинат.

Другие фармацевтически приемлемые компоненты, которые могут быть включены в резервуар или матрицу, включают растворители, например, спирты, такие как изопропанол, агенты, способствующие проницаемости, такие как описанные выше, и агенты, регулирующие вязкость, такие как производные целлюлозы, натуральные или синтетические смолы, такие как гуаровая камедь и т.п.

Согласно предпочтительным вариантам трансдермальная дозированная форма включает удаляемый

защитный слой. Удаляемый защитный слой снимается до нанесения формы и может состоять из материала подложки, описанной выше, при условии, что он стал удаляемым, например, путем обработки силиконом. Другими снимаемыми защитными слоями являются, например, политетрафторэтилен, обработанная бумага, аллофон, поливинилхлорид и т.п. Обычно снимаемый защитный слой находится в контакте со слоем адгезива и обеспечивает удобное средство для поддержания целостности слоя адгезива до тех пор, пока не наступит время нанесения. Состав трансдермальной дозированной формы, используемый по изобретению, и тип используемого устройства не являются критическими для способа по изобретению при условии, что устройство обеспечивает доставку активного агента, например, бупренорфина, в желательный отрезок времени и с желательной скоростью высвобождения, а именно скоростью проникновения активного агента через кожу пациента.

Некоторые предпочтительные трансдермальные дозированные формы для применения согласно данному изобретению описаны в патенте США 5240711, Hille et al. (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH and Co). Такие системы трансдермальной доставки бупренорфина могут быть слоистым композиционным материалом, включающим подложку, содержащую бупренорфин и, необязательно, ускоритель проницаемости, и чувствительный к давлению адгезив. Предпочтительная трансдермальная дозированная форма согласно патенту США 5240711 включает (i) подложку из сложного полиэфира, которая является непроницаемой для бупренорфина; (ii) слой полиакрилатного адгезива; (iii) разделительный слой из сложного полиэфира и (iv) матрицу, содержащую бупренорфин или его соль, растворитель для бупренорфина, мягчитель и полиакрилатный адгезив. Растворитель для бупренорфина может содержаться и может отсутствовать в конечном составе. Предпочтительно, чтобы матрица включала примерно 10-95 вес.% полимерного материала, примерно 0,1-40 вес.% мягчителя и примерно 0,1-30 вес.% бупренорфина. Растворитель для основной формы бупренорфина или его соли может содержаться в количестве примерно 0,1-30 вес.%. Дозированные формы по изобретению могут также включать один или несколько инактивирующих агентов. Термин «инактивирующий агент» относится к соединению, который инактивирует или сшивает активный агент для уменьшения потенциального злоупотребления трансдермальной дозированной формой. Неограничивающие примеры инактивирующих агентов включают, без ограничения, полимеризующиеся агенты, фотоинициаторы и формалин. Примеры сшивающих или полимеризующихся агентов включают диизоцианаты, перекиси, диимиды, диолы, триолы, эпоксиды, цианакрилаты и активированные УФ-мономеры.

Любые подходящие добавки, инактивирующие агенты и дозированные формы, известные из уровня техники, могут применяться в сочетании со способом по изобретению.

Согласно предпочтительному варианту способ по изобретению применяют для лечения симптомов синдрома отмены у зависимых от лекарств беременных женщин. Согласно другому предпочтительному варианту способ по изобретению применяют для профилактики симптомов синдрома отмены у новорожденных путем лечения беременных - будущих матерей, страдающих от зависимости.

Способ по данному изобретению предпочтительно включает введение бупренорфина методом, который позволяет достичь постепенное увеличение концентрации бупренорфина в плазме крови пациента. Согласно предпочтительному варианту профиль в плазме, достигнутый по способу по изобретению, можно описать следующим образом: средняя величина концентрации бупренорфина в плазме после первоначальной титрации при применении двух пластырей с 20 мг бупренорфина равна примерно 800 пг/мл.

Топические препараты обычно содержат суспендирующий агент и возможно противовспениватель. Такие топические препараты могут быть жидкими насыщающими, алкогольными растворами, топическими очищающими агентами, кремами, гелями для кожи, лосьонами для кожи и гелеобразными или кремообразными шампунями (включая, без ограничения, водные растворы и суспензии).

Иначе бупренорфин можно ввести в виде липосомальной системы доставки, такой как маленькие униламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы, которые могут быть включены в трансдермальное изделие или в трансдермальную композицию.

Трансдермальная дозированная форма может быть получена любым известным методом и вводиться, как предложено выше. Такие составы описаны в патентах США 4806341, 5240711 и 5968547.

#### Введение.

Единичные дозированные формы согласно изобретению вводятся пациенту, предпочтительно человеку, страдающему от синдрома отмены опиатов, или для профилактики этого синдрома. Согласно предпочтительному варианту пациентом является беременная женщина. Единичные дозированные формы по изобретению можно вводить по определенной схеме приема для того, чтобы достичь оптимальной активности при снижении появления возможной токсичности.

Например, способ включает введение пациенту эффективного количества бупренорфина по схеме приема, предусматривающей ряд трансдермальных дозированных форм, которые обеспечивают величину концентрации бупренорфина, равную примерно 800 пг/мл.

Схема приема согласно данному изобретению состоит из нескольких дискретных периодов дозирования. Период дозирования представляет собой промежуток времени, во время которого одна из ряда трансдермальных дозированных форм вводится пациенту, и схема приема состоит из отдельных периодов дозирования для введения каждой трансдермальной формы. Таким образом, например, первую

трансдермальную дозированную форму из указанного ряда пациент принимает в течение до 5 дней, предпочтительно примерно в течение 2 дней. После выведения затем вводят вторую дозированную форму в течение другого периода, предпочтительно до 5 дней, более предпочтительно в течение примерно 2 дней, затем вводят третью дозированную форму в течение по меньшей мере других 2 дней. Согласно предпочтительному варианту весь период лечения по такой схеме составляет до достижения желательной дозы 6 дней. Эта доза может затем поддерживаться в течение неопределенного времени, если требуется увеличение дозы, можно увеличить дозировку за определенный промежуток времени, например, каждые 3-7 дня.

Согласно конкретному варианту изобретения схему приема начинают применять сразу же, как только появляется субъект, у которого может возникнуть синдром отмены опиатов. По одному из вариантов первоначальная дозированная форма содержит 5 мг бупренорфина и вводится в течение 2 дней, затем 5 мг вводится в течение 2 дней и 10 мг в течение по меньшей мере 2 дней, предпочтительно не более чем в течение 10 дней, предпочтительнее не более чем в течение примерно 7 дней. Согласно другому варианту схема приема осуществляется по Q2 («двухдневному») расписанию таким образом, что пациент получает всего 20 мг за 6 дней после начала лечения. Согласно еще одному варианту могут вводиться последующие дозы, такие же и большие, бупренорфина, если пациент в этом нуждается. Если требуемый уровень в плазме достигается при первоначальной комбинации пластырей, схема приема применяется непрерывно в течение неопределенного времени при замене пластырей с частотой от примерно каждые 2 дня до примерно каждые 7 дней. В случае необходимости достижения более высокого содержания бупренорфина в плазме пациента и назначения обычного врача этого можно достичь путем применения одного пластыря с большей дозой или нескольких пластырей, которые вместе содержат более высокую дозу. Например, в одно и то же время можно применять для пациента 2-4 BTDS 20 или несколько BTDS 30 или 40.

Доза бупренорфина может меняться в зависимости от различных факторов, таких как состояние заболевания, самочувствие пациента, его вес и возраст. Интервал введения доз или схема приема выбираются в соответствии с разными факторами, включая тип пациента, возраст, вес и медицинское состояние, серьезность заболевания, выбранную трансдермальную систему доставки и конкретную форму используемого бупренорфина.

Обычный врач или ветеринар способны определить и назначить эффективное количество лекарства пациенту, противодействовать или остановить развитие заболевания согласно данному изобретению. Оптимальная точность достижения концентрации лекарства в интервале, обеспечивающем эффективность при отсутствии токсичности, требует применения схемы приема, основанной на кинетике доступности лекарства к нужным точкам. Это требует рассмотрения абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарства.

Композиция или дозированная форма по изобретению, при введении в виде трансдермальной дозированной формы, может быть доставлена в любую часть организма по назначению специалиста. Например, композиция или дозированная форма могут попадать в руку, туловище, спину или грудь пациента. По предпочтительному для беременных варианту место введения находится на предплечье или спине. Повторные дозы предпочтительно не вводить в одном и том же месте каждый раз, их вводят в разных местах. Например, каждое место введения может находиться в разных частях тела, одно и то же место используют через 1 месяц. Обычно топические препараты содержат от примерно 0,01 до примерно 100 вес.%, предпочтительно от примерно 3 до примерно 80 вес.% соединения из расчета на общий вес топического препарата. Обычно трансдермальные дозированные формы содержат от примерно 0,01 до примерно 100 вес.% и предпочтительно от примерно 3 до примерно 50 вес.% соединения в расчете на 100% состава бупренорфина в дозированной форме.

Дозированные формы в способе по изобретению могут вводиться в отдельности или в сочетании с другими активными агентами. Для комбинированной терапии более чем одним активным агентом, когда эти активные агенты содержатся в отдельных формах, они могут вводиться параллельно или каждый может вводиться в разные промежутки времени. Количество может быть определено, как описано выше для достижения желаемого эффекта. Или же единичные дозированные формы этих разных активных агентов могут быть независимо оптимизированы и скомбинированы для достижения синергетического результата, когда патология уменьшается в большей степени, чем это происходит при определенном применении каждого активного агента. В примере пациентами являются беременные женщины, страдающие зависимостью от опиатов, получающие стабильную терапию с применением метадона. Каждая пациентка получает BTDS 5 в течение 3 дней помимо обычной дозы метадона. На 3-й день при отсутствии осложнений врач удаляет BTDS 5 и заменяет его BTDS 10 на 3 дня, уменьшая дозу метадона на 25%. На 6-й день при отсутствии осложнений врач удаляет BTDS 10 и заменяет его на BTDS 20 на 3 дня, снижая дозу метадона на 25%. На 9-й день при отсутствии осложнений врач добавляет второй BTDS 20 и снижает дозу метадона на 10% от первоначальной дозы. На 11-й день при отсутствии осложнений врач отменяет метадон и назначает два BTDS 20, накладываемых один раз в неделю в течение оставшегося периода беременности. Профилактическое лечение ребенка не требуется.



Наборы.

Данное изобретение предусматривает также вариант, когда компоненты для осуществления изобретения содержатся в виде набора. В простейшем виде набор по изображению содержит ряд пластырей с бупренорфином в определенных дозах, причем эти дозы установлены согласно потребностям пациента. Первый набор может, например, содержать также дозировки, которые обеспечивают общую дозу до 20 мг в течение 6 дней. Согласно предпочтительному варианту набор содержит пластыри с содержанием бупренорфина 2-5 мг и 1-10 мг, всего 20 мг для 6-дневного периода. Набор более длительного действия включает дополнительно пластыри, которые могут содержать соответствующие дозы для лечения конкретного пациента. Они могут включать пластыри, содержащие 5, 10, 20, 30 или 40 мг. По предпочтительному варианту набор включает также пластыри для постепенного уменьшения доз по схеме приема. Альтернативно, набор для последующего снижения доз может также быть для того, чтобы уменьшить дозы перед родами. Во все наборы включают инструкции по применению пластырей, хранению и схеме приема.

Набор по изобретению предпочтительно включает упаковку и печатные инструкции по применению, например на упаковке или внутри неё. Пластыри с бупренорфином в наборе могут быть закодированы (т.е. окрашены, пронумерованы по дням или по дозе и т.д.) для удобства пациента. Например, печатные инструкции могут описывать применение схемы приема для лечения или профилактики диареи или других желудочно-кишечных расстройств.

Согласно еще одному варианту набор включает контейнер или устройство для употребления пластырей с бупренорфином. Для предотвращения или ограничения возможного злоупотребления лекарством в пластыре могут быть применены любые такие контейнеры или устройства. Используемый здесь термин «контейнер» имеет самое широкое значение, обозначая любой приемник для хранения материала.

Данное изобретение не ограничивается описанными вариантами. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к вышеописанным очевидны для специалиста из данного описания и фигур. Такие модификации входят в объем изобретения, определяемый формулой изобретения. Далее, следует иметь в виду, что величины являются приблизительными и приведены для описания.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома отвыкания от зависимости или абстиненции у пациента, зависимого от лекарства или привыкшего к опиоидам, нуждающегося в таком лечении, включающий трансдермальное введение количества бупренорфина, которое является эффективным для ослабления симптомов отвыкания у пациента, отличающийся тем, что пациентом является беременная женщина и способ включает:

(а) введение пациенту первой содержащей бупренорфин трансдермальной дозированной формы в течение первого периода дозирования, составляющего не более примерно 5 дней;

(б) введение пациенту второй содержащей бупренорфин трансдермальной дозированной формы в течение второго периода дозирования, составляющего не более примерно 5 дней, при этом вторая дозированная форма содержит ту же или большую дозу бупренорфина, чем первая дозированная форма; и

(в) введение пациенту третьей содержащей бупренорфин трансдермальной дозированной формы в течение третьего периода дозирования в течение по меньшей мере 2 дней, причем третья дозированная форма содержит большую дозу бупренорфина, чем вторая дозированная форма.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациент злоупотребляет опиатом.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что схема приема обеспечивает такой профиль бупренорфина в плазме, что средняя концентрация бупренорфина в плазме после введения третьей дозированной формы составляет около 800 пг/мл.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что первая, вторая и третья трансдермальные дозированные формы содержат следующие количества бупренорфина:

Первая (мг)	Вторая (мг)	Третья (мг)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что он дополнительно включает продленные последующие периоды дозирования при применении последующих дозированных форм в течение заданного периода времени, которое необходимо пациенту для достижения желаемого облегчения синдрома отвыкания от зависимости или абстиненции от лекарства или привыкания к лекарству.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что последующие дозированные формы содержат 10, или 20, или 30, или 40 мг бупренорфина.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что последующие дозированные формы заменяют каждые 7 дней.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что он включает применение последующих дозированных форм с уменьшающейся дозой, как только симптомы отвыкания от зависимости исчезают.

9. Способ по п.5, отличающийся тем, что схема приема приводит к появлению профиля бупренорфина в плазме, при котором концентрация бупренорфина в плазме после введения последующей дозированной формы составляет примерно 800 пг/мл.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что указанная трансдермальная дозированная форма выбрана из группы, состоящей из топического геля, лосьона, мази, системы для введения через слизистую, устройства для введения через слизистую и системы ионофоретической доставки.

