(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991341 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.06

(51) Int. Cl. ***A61K 9/06*** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)

(54) ФЕНИТОИН ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) **2017931**
(32) **2016.12.06**
(33) **NL**
(86) **PCT/NL2017/050814**
(87) **WO 2018/106107 2018.06.14**

(71) Заявитель:
ТОПИКАЛ ИННОВЭЙШНС Б.В.; КЕППЕЛ ХЕССЕЛИНК ЯН МАРИУС (NL)

(72) Изобретатель:
Кеппел Хесселинк Ян Мариус, Копски Давид Йос (NL)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим фенитоин или фенитоин натрия, для применения при местном обезболивании. Указанное применение фармацевтической композиции изобретения уменьшает периферическую нейропатическую боль. Неожиданно было обнаружено, что фармацевтические композиции для местного применения в соответствии с изобретением, содержащие фенитоин или фенитоин натрия, существенно уменьшают периферическую нейропатическую боль, особенно и предпочтительно в условиях, характеризующихся периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, таких как мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией, травматические нейропатии, компрессионные нейропатии и инфекционные нейропатии в состоянии ремиссии, в соответствии с настоящим изобретением.

201991341 A1

201991341 A1

ФЕНИТОИН ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль характеризуется периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, и при этом фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме этого, настоящее изобретение относится к стратификации пациентов, страдающих от периферической нейропатической боли, в результате чего повышается эффективность фармацевтических композиций для применения в лечении периферической нейропатической боли.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Боль возникает вследствие болевой стимуляции нервных окончаний. Периферическая нейропатическая боль вызывается повреждением нервных структур периферической нервной системы, например, повреждением периферических нервных окончаний в коже (например, идущих от ноцирецепторов). Эти поврежденные нервные окончания могут генерировать импульсы при отсутствии стимуляции, могут быть гиперчувствительными к нормальной стимуляции и/или могут быть активированы остаточной местной воспалительной стимуляцией. Даже очень небольшого количества поврежденных и сверхактивных мелких нервных волокон в эпидермисе достаточно для того, чтобы вызвать периферическую нейропатическую боль. Примерами являются периферическая нейропатическая боль, связанная с диабетической нейропатией, постгерпетической невралгией, тригеминальной невралгией, хронической идиопатической аксональной полинейропатией и полинейропатией, вызванной химиотерапией.

Вначале повреждения периферических нервов приводят к патологическому состоянию, приводящему к снижению болевого порога (что приводит к таким клиническим симптомам, как аллодиния), повышенной реакции на болевые стимулы (гиперальгезия) и/или повышенной продолжительности реакции (постоянная боль). Пациенты, страдающие периферической нейропатической болью, обычно получают

лечение пероральными анальгетиками, такими как антидепрессанты (например, амитриптилин и дулоксетин) или габапентиноиды (например, габапентин и прегабалин). К сожалению, пероральные средства против нейропатической боли характеризуются низкой скоростью реакции, межлекарственными взаимодействиями, побочными эффектами, а также с проблемами с переносимостью и соблюдением режима лечения. Все это приводит к неоптимальному облегчению нейропатических болей.

Двумя чаще всего используемыми соединениями местного применения при лечении нейропатической боли являются капсаицин (агонист ваниллоидного рецептора и отвлекающий агент) и лидокаин (стабилизатор мембраны). Однако применение капсаицина как местно, в дозе от 0,025% до 0,075%, так и в виде капсаицинового пластыря 8% имеет тот недостаток, что такое применение довольно часто индуцирует недопустимые побочные эффекты, такие как усиление ощущения жжения, и часто лечение необходимо комбинировать с местным анестетиком для нейтрализации этого побочного эффекта (Jay GW & Barkin RL (2014)). Пластырь местного применения с лидокаином 5%, описанный в заявке на патент США 2014/0141056 и в заявке на патент США 2013/0184351, необходимо менять каждые 12 часов, его нельзя наносить на раны, язвы, поврежденную или воспаленную кожу, которая часто наблюдается у пациентов с диабетической нейропатией, и он может создавать проблемы при нанесении на пальцы ног, особенно у пожилых людей, поскольку пластырь приходится срезать. На рынке также доступны другие лекарственные формы местного применения с лидокаином в концентрациях до 8% в виде кремов и гелей (Derry S et *al.* (2014)). Пока нет доказательств, полученных в ходе качественно проведенных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность местного применения лидокаина для лечения нейропатической боли, хотя некоторые отдельные исследования, по-видимому, показывают, что лидокаин местного применения может быть эффективен при лечении нейропатической боли (Derry S *et al.* (2014)). Однако среди пациентов и врачей-практиков существует консенсус, который заключается в том, что частота реагирования пациентов, страдающих нейропатической болью, на местное применение лидокаина и, в более общем смысле, на любое лекарство от нейропатической боли, как при местном, так и при пероральном применении, остается совершенно неудовлетворительной.

Все больше и больше ощущается, что «нейропатическая боль» является недостаточной общей концепцией. «Нейропатическая боль» представляет собой

совокупность различных патологических состояний, которые характеризуются различными патогенными процессами. Ожидание, что одно лекарственное средство будет эффективным для набора различных нейропатических болевых синдромов, явно является слишком большой натяжкой. Таким образом, существует настоятельная потребность в индивидуализированных стратегиях лечения пациентов, страдающих конкретными синдромами нейропатической боли. Кроме того, существует насущная потребность в вариантах лечения с уменьшенными побочными эффектами или (даже лучше) без побочных эффектов, также при регулярном введении, например несколько раз в сутки, или в неделю, или в месяц, в течение периода из нескольких суток, недель, месяцев, лет.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагается лечение периферической нейропатической боли, предпочтительно синдромов периферических нейропатических болей, характеризующихся периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени.

Первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, причем анальгетик выбран из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, для применения при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель в фармацевтической композиции изобретения представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель для местного применения в фармацевтической композиции изобретения представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения на коже.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное местное

применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное местное применение представляет собой местное применение на интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с изобретением предназначена для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль вызвана нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из одного или более из следующих: мелковолоконная нейропатия (SFN), диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия (CIAP), постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией (CIPN), травматическая нейропатия и инфекционная нейропатия в состоянии ремиссии.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с изобретением предназначена для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль вызвана нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из одного или более из следующих: мелковолоконная нейропатия (SFN), диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия (CIAP), постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией (CIPN), травматическая нейропатия, компрессионная нейропатия и инфекционная нейропатия в состоянии ремиссии.

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающему следующие стадии:

a. обеспечение жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C и отдельно обеспечение водорастворимых компонентов фармацевтически приемлемого носителя для местного применения;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C из стадии a. путем перемешивания и отдельно растворение водорастворимых компонентов из стадии a. в воде, причем воду необязательно нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C в ходе растворения водорастворимых компонентов из стадии a. с получением таким образом водного раствора;

d. объединение смешанных жирорастворимых компонентов из стадии c. с водным раствором из стадии c., причем температура указанных смешанных жирорастворимых компонентов и указанного водного раствора приблизительно одинаковая и предпочтительно составляет около 70 °C, и смешивание путем перемешивания с получением таким образом фармацевтически приемлемого носителя для местного применения; и

e. смешивание выбранного анальгетика из стадии b. с фармацевтически приемлемым носителем из стадии d. путем добавления указанного выбранного анальгетика к указанному носителю при перемешивании в течение периода от 5 до 20 минут, предпочтительно при температуре около 20 °C; и

f. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

Дополнительный аспект изобретения относится к способу получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающему следующие стадии:

a. обеспечение фармацевтически приемлемого носителя для местного применения, причем фармацевтически приемлемый носитель представляет собой крем;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание компонентов из стадий a. и b. при температуре от 15 °C до 30 °C, предпочтительно около 18 °C, в смесителе с высоким сдвиговым усилием, предпочтительно сначала 0,5–3 минуты при скорости от 500 об/мин до 1000 об/мин, а затем 1–4 минуты при скорости от 1000 об/мин до 2000 об/мин;

d. повторение стадии c. от 1 до 8 раз, предпочтительно 3 раза, с паузой, составляющей от 8 до 12 минут, предпочтительно 10 минут, между циклами смешивания, чтобы охладить крем до комнатной температуры; и

e. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, а указанное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, а указанное применение представляет собой местное применение на интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли.

Третий аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, которую можно получить в соответствии со способом изобретения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая может быть получена способом изобретения, содержит от 3% до 15% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая может быть получена способом изобретения, содержит от 3% до 40% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

Четвертый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с

изобретением, причем фармацевтическая композиция получена в соответствии со способом настоящего изобретения, или причем фармацевтическая композиция представляет собой композицию изобретения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Все используемые в настоящем документе технические и научные термины, если только не дано иное их определение, имеют традиционное общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Термин «компонент» имеет традиционное значение и в настоящем документе относится к компоненту или, аналогично, ингредиенту, например фармацевтически приемлемому носителю, например, для местного применения.

Используемый в настоящем документе термин «включающий в себя» или «включает в себя» имеет традиционное значение и означает в данном документе, что приведенный список не является исчерпывающим, может или не может включать в себя любые другие дополнительные подходящие элементы, например, одно или более из дополнительных свойств, компонентов и/или ингредиентов в зависимости от обстоятельств.

Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» имеет общепринятое значение и в настоящем документе означает, что определенный эффект или результат может быть получен в пределах определенного допуска, причем специалист в данной области знает, как получить допуск, и в данном случае допуск указывает такую приемлемую величину допустимого отклонения от идентифицированного значения параметра, которая не вызовет существенного изменения конечного результата. Эту приемлемую величину отклонения следует рассматривать как включающую в себя отклонение по меньшей мере ±5% от указанного значения параметра, при условии, что это отклонение не сводит на нет конечный результат.

Используемый в настоящем документе термин «около» имеет общепринятое значение и в настоящем документе означает, что определенный эффект или результат может быть получен в пределах определенного допуска, причем специалист в данной области знает, как получить допуск.

Термин «холодный» в комбинации со терминами «смешанный», «смесь», «смешивание» или т. п. относится к исходной температуре в начале стадии смешивания двух или более продуктов, компонентов, эксципиентов и т. п. Таким образом, термин «холодный» относится к температуре в диапазоне от 15 °С до 30 °С, предпочтительно от 15 °С до 25 °С, например, около 18 °С, к комнатной температуре, температуре окружающей среды.

Термин «периферическая нейропатическая боль» при использовании в настоящем документе имеет общепринятое значение и в настоящем документе определяется как боль, возникающая как прямое или косвенное последствие повреждения или заболевания, влияющего на периферическую соматосенсорную систему. В настоящем документе термин «периферическая нейропатическая боль» включает все типы периферической нейропатической боли, вызванные, например, периферической диабетической нейропатией типа 1 или 2, вызванные различными вредными веществами, такими как спирт, вызванные различными недостаточностями, такими как дефицит витаминов B1, B6 и/или B12, различными интоксикациями, такими как гипервитаминоз B6, гипотиреозом, полинейропатией, индуцированной химиотерапией (CIPN) (например, паклитакселем или другими производными таксана, винкристином или другими алкалоидами барвинка, цисплатином или другими производными платины), нейропатией, индуцированной лекарственными средствами, соединениями для лечения инфекционных заболеваний (например, стрептомицином, диданозином или зальцитабином), или вызванные любым другим химически токсичным соединением. Другие периферические нейропатии, которые могут вызывать периферическую нейропатическую боль, включают в себя следующие: мелковолоконная нейропатия (SFN), наследственные моторная и сенсорная нейропатии (HMSN), хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия (CIDP), тригеминальная невралгия, постгерпетическая невралгия, межреберная невралгия, нейропатия ущемления (например, синдром запястного канала, синдром предплюсневого канала, синдром защемления брюшного кожного нерва), ишиалгическая боль, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия (CIAP), вульводиния, проктодиния, нейропатия, обусловленная состояниями инфекционных заболеваний, такая как постполиосиндром, ассоциированная со СПИДом или ВИЧ-инфекцией нейропатия, ассоциированная с болезнью Лайма нейропатия, ассоциированная с болезнью Шегрена нейропатия, лимфоматозная нейропатия, миеломатозная нейропатия,

карциноматозная нейропатия, васкулитная/ишемическая нейропатия и другие моно- и полинейропатии.

Используемый в настоящем документе термин «нейрогенное воспаление» имеет общепринятое значение и в данном случае определяется как воспаление, возникающее в результате локального высвобождения воспалительных медиаторов, продуцируемых афферентными нейронами или продуцируемых тканями, находящимися в близком контакте с этими афферентными нейронами.

Используемый в настоящем документе термин «эпидермальная композиция» относится к композиции для местного применения, для которой активный фармацевтический ингредиент не обнаруживается в плазме или в меньшей степени обнаруживается в плазме по сравнению с другим способом введения, отличным от местного введения эпидермальной композиции.

Используемый в настоящем документе термин «индивидуализированная медицина» имеет общепринятое значение и в настоящем документе определяется как медицинская процедура, при которой пациенты разделяются на разные группы и медицинские решения, практические действия, вмешательства и/или продукты оптимизируют для индивидуального пациента на основании прогнозируемого ответа или риска заболевания.

Используемый в настоящем документе термин ex juvantibus имеет общепринятое значение, и в данном случае в медицинских контекстах термин означает процесс прихода к выводу о причине заболевания на основе наблюдаемого ответа заболевания на лечение.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» имеет общепринятое значение, и в данном случае его следует рассматривать в самом широком контексте. Термин «лечение» должен включать в себя местное применение активных соединений в соответствии с изобретением, для облегчения нежелательного состояния, а также терапевтическое применение для устранения или уменьшения тяжести или симптомов заболевания. Лечение необязательно предполагает, что субъект получает лечение до полного выздоровления.

Используемый в настоящем документе термин «анальгетик» имеет общепринятое значение и в данном случае относится к соединению, агенту, лекарственному средству или веществу, снижающему боль, в самом широком контексте.

Используемый в настоящем документе термин «композиция для местного применения» имеет общепринятое значение и в данном случае относится к композиции, которая может быть нанесена на кожу или слизистую оболочку для обеспечения проникновения терапевтически активного соединения в кожу и/или сквозь нее.

Фраза «его производное, пролекарство, стереоизомер и/или соль» в настоящем документе имеет общепринятое значение и относится к любому фармацевтически приемлемому таутомеру, соли, пролекарству, гидрату, сольвату, метаболиту или другому соединению, которое после введения субъекту способно предоставить (прямо или косвенно) нужное активное соединение, или его метаболит, или его остаток.

Используемый в настоящем документе термин «сольват» имеет общепринятое значение и в данном случае относится к комплексу растворенного вещества (например, активного соединения, соли активного соединения) и растворителя.

Используемый в настоящем документе термин «производное» имеет общепринятое значение, и в данном случае относится к соединению, которое получают из сходного соединения посредством химической реакции. К производным относятся сложные эфиры, амиды и протонированные формы этих агентов. Производные фенитоина известны в данной области, и к ним относятся, например, фенитоин-3-гистидин (наименование IUPAC (S)-3-(2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил) пропаноил)-5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион), производные фенитоина, такие как описанные в патенте США 5,306,617, гибриды между фенитоином и тиосемикарбазидом, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол или 1,2,4-триазол, фенитоин с одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих: дифенилметан, 5-фенилгидантоин, фенидимидазолидин, альфа-аминокислота или производные, 5-монозамещенный гидантоин, N-ацилмочевина, уреид, моноциклическая бензольная функциональная группа, бензоид, дикарбоксимид, производное угольной кислоты, производное карбоновой кислоты, азацикл, углеводородное производное, органический оксид, органо-кислородное соединение, органо-азотное соединение, органопниктогеновое соединение, органическое кислородное соединение, карбонильная группа, органическое азотное соединение и ароматическое гетеро-моноциклическое соединение (см., например, www.drugbank.ca/drugs/DB00252), которые являются

лишь несколькими производными фенитоина, известными специалисту в данной области.

Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» имеет общепринятое значение и в данном случае в самом широком смысле относится к соединениям, которые могут быть превращены *in vivo* в интересующее соединение (например, посредством ферментативного или гидролитического расщепления). Примеры включают в себя сложные эфиры, такие как ацетаты гидроксильной или тиольной групп, а также фосфаты и сульфонаты. Способы ацилирования гидроксильных или тиольных групп известны в данной области, например, посредством взаимодействия спирта (гидроксильной группы) или тиольной группы с карбоновой кислотой.

Термины «фенитоин» и «производное 5,5-дифенилимидазолидина» в настоящем документе имеют общепринятое значение и означают фенитоин, фосфенитоин, гидроксифенитоин, 5-(3-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин, 5-фенил-5-(4-гидроксифенил)гидантоин глюкуронид, ропитоин, ропитоин гидрохлорид, 5-(2-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин, 5-(3,4-дигидрокси-1,5-циклогексадиен-1-ил)-5-фенилгидантоин, N-аминодифенилгидантоин, 5-(3,4-дигидроксифенил)-5-фенилгидантоин, PC-796, 5-п-метилфенил-5-фенилгидантоин, 1-ацетил-3-ацетокси-5′,5-дифенилгидантоин, 3-гидроксиметилфенитоин сложный N,N-диметилглициновый эфир, 3-(гидроксиметил)фенитоин N,N-диметиламиноэтил карбонат, 5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5-фенилгидантоин, 3-пентаноил-5,5-дифенилгидантоин, 3-(2-пропилпентаноил)-5,5-дифенилгидантоин, 5,5-бис(4-гидроксифенил)гидантоин, 3-(гидроксиметил)фенитоин, фенитоин дигидродиол, 4-аминофенитоин, N,N-дихлорфенитоин, дифенилтиогидантоин, дифенилгидантоин-3-фенилтрикарбонилхрома этилацетат, 5,5-дифенилгидантоин-3-валерат-бычий сывороточный альбумин, фенитоин-1-метилникотинат, 2-цианогуанидинофенитоин, фенитоин-бис-гидроксиизобутират, N-ацетилфенитоин, дифенилгидантоиновую кислоту, N′-3-оксиметилглюкуронид фенитоин, дифенилгидантил, 5-(4′-фторфенил)-5-фенилгидантоин, Азумолен, 5,5-бис(4-трифторметилфенил)гидантоин, 5,5-бис(4-метилфенил)гидантоин, 5,5-бис(4-метоксифенил)гидантоин, 5-(4-метоксифенил)-5-фенилгидантоин и 5-(4-диметиламинофенил)-5-фенилгидантоин и другие производные 5,5-дифенилимидазолина или их производное, пролекарство, стереоизомер и/или соль.

Градация периферического нейрогенного воспаления по периферической нейропатической боли

Нейрогенное воспаление рассматривается как модель и путь для понимания нейропатической боли и гипералъгезии у некоторых групп пациентов. Повреждение периферических нервов приводит к высвобождению многих провоспалительных медиаторов, включая множество физиологически активных веществ, таких как провоспалительные интерлейкины (IL) (например, *IL* 1β), фактор некроза опухоли α (TNF-α), брадикинин, субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина, фактор роста нервов и простагландины, которые вносят свой вклад в «воспалительный суп» (Ellis A & Bennett DL, 2013) и индуцируют окислительный/нитрозативный стресс, способствующий еще большему повреждению нейронов (Vincent AM et al., *2013)*. Например, при мелковолоконной нейропатии (SFN) провоспалительные цитокины в коже значительно повышены по сравнению со здоровым контролем (например, IL-6: в 7 раз; IL-8: в 5 раз) (Uceyler N *et al.*, 2010). Кроме того, пациентов с воспалительными нейропатиями можно отличить от пациентов с периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени (например, CIAP и SFN) по гораздо более высоким уровням нейровоспалительных маркеров, таких как уровни TNF-α и IL-2 (Uceyler N *et al.*, 2007). Можно отметить множество дополнительных деталей, согласующихся с этой дифференцировкой, например, было обнаружено, что экспрессия гена противовоспалительного цитокина IL-10 является существенно более низкой при воспалительных нейропатиях по сравнению с невоспалительными нейропатиями (Uceyler N *et al.*, 2015). Кроме того, при наследственных нейропатиях показаны значительно более низкие уровни воспалительных клеток и медиаторов, чем при воспалительных нейропатиях (Rajabally YA *et al.*, 2016).

Периферическое нейрогенное воспаление от умеренной до высокой степени может привести к тяжелой инвалидизирующей патологии, и его нужно лечить иначе, чем периферическое нейрогенное воспаление от низкой до умеренной степени. Обычные эффективные способы лечения периферических нейрогенных воспалений от умеренной до высокой степени включают кортикостероиды, внутривенное введение иммуноглобулина (IVIG), замещение плазмы и другие иммуносупрессивные средства (Callaghan BC *et al.*, 2015).

Для классификации пациентов с периферическими нейропатическими болями определены три степени периферического нейрогенного воспаления: от отсутствия

до низкой степени (группа A), от низкой до умеренной степени (группа B) и от умеренной до высокой степени (группа C) периферического нейрогенного воспаления. Периферическое нейрогенное воспаление от низкой до умеренной степени обнаруживается при таких заболеваниях, как мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, индуцированная химиотерапией, травматические нейропатии и инфекционные нейропатии в состоянии ремиссии. Кроме этого, периферическое нейрогенное воспаление от низкой до умеренной степени обнаруживается при компрессионных нейропатиях.

Пациенты, страдающие синдромами периферических нейропатических болей, делятся на три группы A, B и C по степени периферического нейрогенного воспаления. Разделение всей популяции пациентов на группы на основе класса периферического нейрогенного воспаления позволяет обеспечить стратификацию пациентов в отношении применяемой терапии. Применительно к изобретению, связанному со стратификацией пациентов, эти три различимые группы пациентов определяются следующими степенями.

Группа A. Отсутствие воспаления или периферическое нейрогенное воспаление низкой степени

Наследственные нейропатии без существенного воспалительного компонента (например, неосложненные наследственные моторные и сенсорные нейропатии (HMSN), нейропатии при интоксикации, такие как алкогольные нейропатии, лекарственные нейропатии, и нейропатии, связанные с тяжелыми металлами или органическими химикатами (диэтиленгликоль, мышьяк), зависимые от длины поражения аксональные периферические нейропатии, обусловленные витаминной недостаточностью, например, полинейропатия, связанная с дефицитом B12, и невоспалительные метаболически-индуцированные нейропатии, такие как полинейропатия, связанная с гипотиреозом).

Группа B. Периферическое нейрогенное воспаление от низкой до умеренной степени

SFN, диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN, травматические нейропатии и инфекционные нейропатии в стадии ремиссии.

Кроме того, пациенты, страдающие компрессионными нейропатиями, также относятся к группе B, т. е. к периферическому нейрогенному воспалению от низкой до умеренной степени.

Группа C. Периферическое нейрогенное воспаление от умеренной до высокой степени

Аутоиммунные нейропатии, такие как болезнь Шегрена, острая и подострая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, хроническая воспалительная полирадикулонейропатия, васкулитная нейропатия, постхирургическая воспалительная нейропатия, синдром Гийена — Барре — Ленди — Строла, многоочаговая приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия, семейная амилоидная полинейропатия и инфекционные нейропатии в стадии обострения.

Термин «с кончик пальца» или его аббревиатура FTU имеет свое обычное для науки значение, и во всем описании термин FTU относится к практическому способу дозирования анальгезирующих кремов. FTU — количество выдавленного крема от дистальной межфаланговой складки до конца пальца (см. Фиг. 1). Полоска крема из тубы с круглым отверстием диаметром 6 мм составляет приблизительно 0,6 грамма; полоска крема из тубы с отверстием диаметром 5 мм составляет приблизительно 0,5 грамма. Как правило, для одной ступни взрослого требуется около 0,8 FTU крема, а для одной руки требуется около 0,5 FTU крема. Относительно гибкое дозирование (например, количество лекарственного средства, содержащегося в диапазоне от около 0,5 грамма до 0,6 грамма конкретного крема с содержанием лекарственного средства; т е. в FTU) допустимо при нанесении лекарственного средства на кожу, поскольку достижение любых определимых системных концентраций активного (-ых) соединения (-ий) не является целью применения лекарственного средства путем локального нанесения лекарственного средства, содержащегося в креме, на кожу.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: пример количества выдавленного крема от дистальной межфаланговой складки до конца пальца, именуемого «с кончик пальца» (FTU), которое

используется в качестве практического средства дозирования анальгезирущих кремов.

Фиг. 2: пример крема холодного смешивания с 30% содержанием фенитоина в соответствии с изобретением, т. е. смешанного при комнатной температуре без подачи тепла к крему с помощью внешнего источника тепла во время смешивания компонентов крема, без зернистости.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения предлагают индивидуализированную стратегию лечения для пациентов, страдающих конкретными синдромами нейропатической боли, т. е. стратификацию пациентов, страдающих от устойчивой к лечению нейропатической боли. Авторы изобретения только что неожиданно обнаружили целую новую область применения фенитоиновых композиций местного применения и композиций фенитоина натрия изобретения, связанную с только что открытым обезболивающим действием фенитоина и фенитоина натрия при синдромах периферических нейропатических болей. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что подгруппа пациентов, страдающих конкретными и идентифицируемыми синдромами периферической нейропатической боли, полностью отвечает на местное лечение лекарственной формой в виде крема, содержащего фенитоин и необязательно содержащего вещество, усиливающее проникновение в кожу, в соответствии с изобретением. На основании этих клинических данных авторы изобретения установили, что общим знаменателем для этих пациентов, отвечающих на терапию, было наличие болей, связанных с локализованным периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и тканей вокруг этих афферентных окончаний. Кроме этого, на основании этих клинических данных авторы изобретения также установили, что общим знаменателем для этих пациентов, отвечающих на терапию, было наличие болей, связанных с периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и тканей вокруг этих афферентных окончаний.

Таким образом, авторы настоящего изобретения хотели решить проблему лечения таких болей, возникающих внутри и вокруг сенсорных афферентных

окончаний в коже, где в эпидермальной части кожи могут быть локализованы патогенетические пути, и авторы изобретения неожиданно обнаружили, что местное введение фенитоина действительно снижает периферическую нейропатическую боль в указанных композициях, не вызывая системных побочных эффектов, поскольку местно нанесенный фенитоин не проникает в кровь и уровни фенитоина в крови являются неопределимыми. Разумеется, специалисту в данной области понятно, что части таких связанных с болями патогенных путей внутри сенсорных афферентных окончаний на коже и вокруг них могут быть локализованы в эпидермальной части кожи. Указанная фенитоиновая композиция изобретения по данным измерений у 16 пациентов после нанесения крема с 10% фенитоина изобретения не достигает определимых концентраций фенитоина в плазме крови пациентов, получавших фармацевтическую композицию изобретения. Даже у одного пациента, получавшего 6,7 грамма 10% фенитоинового крема (670 мг фенитоина) один раз в сутки в течение 25 суток с забором крови через 2,5 часа после последнего применения, фенитоин в плазме не был обнаружен. Такое отсутствие фармацевтического ингредиента фенитоина в крови явно контрастирует с другими местными анальгезирующими композициями, такими как композиции, содержащие анальгетик диклофенак эполамин (180 мг) в пластыре 1,3%, лидокаин, амитриптилин, кетамин и крем с доксепином. Более подробную информацию можно найти ниже в разделе примеров. Шестьдесят восемь пациентов, страдающих периферической нейропатической болью, получали фармацевтическую композицию изобретения, и результаты лечения отслеживали и документировали в течение периода от нескольких недель до нескольких лет, в зависимости от начала применения фармацевтической композиции изобретения у каждого конкретного пациента.

Композиция для местного применения, содержащая, например, пластырь с 1,3% диклофенака эполамина, предназначена для обеспечения активных уровней лекарственного средства в мышцах. Нанесение указанного пластыря на кожу человека и на кожу свиньи давало измеримые терапевтические концентрации в плазме (средняя пиковая концентрация около 1,8 нг/мл, а максимальная измеренная концентрация — около 6,1 нг/мл) [Petersen & Rovati, 2009; Tse S. *et al.*, 2012]. Данная композиция с 1,3% диклофенака эполамина достигала концентраций диклофенака в мышцах под местом нанесения пластыря, сопоставимых с соответствующими уровнями в ткани после перорального применения (значения Cmax. 879 нг/мл после местного применения и 1160 нг/мл после перорального применения [Tse S. *et al.*,

2012]. Кроме того, 5% крем продемонстрировал достижение максимальной концентрации доксепина в плазме 47 нг/мл при среднем значении 10,8 нг/мл у 19 пациентов [Keskin G. *et al.*, 1999]. То же самое относится и к большому числу других анальгетиков [Glinn MA. *et al.*, 2017].

Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, авторы изобретения предполагают, что эти патогенные пути в коже по меньшей мере находятся под влиянием, возможно, даже под доминирующим влиянием воспалительных процессов, приводящих к переходу боли в хроническую после повреждения периферического нерва и/или после локальной внутриэпидермальной или субэпидермальной патологии. Даже отдельные патологии в коже, такие как небольшое количество сверхактивных мелких нервных волокон, уже могут вызвать периферическую нейропатическую боль.

Первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, причем анальгетик выбран из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, для применения при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель в фармацевтической композиции изобретения представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель для местного применения в фармацевтической композиции изобретения представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения на коже.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, например фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное местное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное местное применение представляет собой местное применение на интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением предназначена для местного применения через кожу пациента при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением предназначена для применения при лечении людей.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное местное применение представляет собой местное применение на здоровой интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли. В данном случае «интактная кожа» и «здоровая интактная кожа» имеют общепринятое для науки значение и означают неповрежденную кожу, не имеющую, например, язв, ран, повреждений, порезов, и означают кожу, имеющую замкнутый внешний слой эпидермиса.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, причем анальгетик выбран из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, для применения при лечении периферической нейропатической боли.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей анальгетик в качестве активного фармацевтического

ингредиента и фармацевтически приемлемый для местного применения носитель, причем анальгетик выбран из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, для местного применения на коже при лечении периферической нейропатической боли у пациента-человека.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с изобретением предназначена для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: SFN, диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN, травматическая нейропатия и инфекционная нейропатия в стадии ремиссии. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с изобретением предназначена для использования в лечении периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: SFN, диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN, травматическая нейропатия, компрессионная нейропатия и инфекционная нейропатия в стадии ремиссии. Авторы изобретения установили, что применение фармацевтической композиции изобретения особенно полезно для пациентов, страдающих от периферической нейропатической боли, причем периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: SFN, диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN, травматическая нейропатия и инфекционная нейропатия в стадии ремиссии. Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что применение фармацевтической композиции изобретения особенно полезно для пациентов, страдающих от компрессионной нейропатии. Во многих исследованиях случаев (см. раздел «Примеры» ниже) фармацевтическая композиция изобретения оказалась результативной и эффективной при введении по меньшей мере пациентам, страдающим периферической нейропатической болью, причем указанная периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: SFN,

диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN, травматическая нейропатия, компрессионная нейропатия и инфекционная нейропатия в стадии ремиссии. См. также таблицы 11–13 ниже.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем анальгетик представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию.

Вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, выбранный из крема, геля, дисперсии, эмульсии, пены, тумана, средства для полоскания рта, лосьона, косметической мази, лечебной мази, спрея, аэрозоля, масла, гипса, пластыря, суспензии или суппозитория, а предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

Используя подход ex juvantibus, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что местное нанесение фенитоинового крема изобретения очень эффективно снижает нейропатическую боль при синдромах периферических нейропатических болей, характеризующихся периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, таким как SFN, диабетическая нейропатия типа 1 и 2, CIAP, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, CIPN и травматические нейропатии. Крем с фенитоином для местного применения изобретения содержит фенитоин или фенитоин натрия, а также один или более веществ, усиливающих проникновение в кожу, таких как децилолеат, простой цетостеариловый эфир макрогола или цетостеариловый спирт. Кроме этого, используя подход ex juvantibus, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что местное нанесение фенитоинового крема изобретения очень эффективно снижает нейропатическую боль при синдромах периферических нейропатических болей, характеризующихся периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, таким как компрессионные нейропатии и инфекционная нейропатия в стадии ремиссии.

Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, фенитоин, фенитоин натрия и их производные, пролекарства, стереоизомеры и их дополнительные соли, и, в частности, фенитоин и фенитоин натрия, обладают свойствами, которые особенно подходят для проникновения в кожу, такую как кожа человека, такую как интактная кожа. Иными словами, общеизвестно, что молекулы меньше 500 дальтон могут проникать в роговой слой кожи. Барьер рогового слоя пропускает жирорастворимые молекулы легче, чем водорастворимые соединения. Водорастворимые молекулы могут проникать альтернативным способом, через отверстия потовых желез и волосяных фолликулов [Bos *et al.*]. Все активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), используемые в описанных фармацевтических композициях изобретения, имеют молекулярную массу менее 500 дальтон. Таким образом, без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, чтобы упомянутые АФИ могли проникать в роговой слой кожи и достигать нервных окончаний, присутствующего в следующем слое кожи, зернистом слое, не требуются вещества, усиливающие проникновение в кожу. Так как более гидрофильный фенитоин натрия в креме имеет тот же терапевтический эффект, что и крем с фенитоином (см. Случай 9 в разделе примеров ниже), липофильность и гидрофильность этих соединений не являются фактором, ограничивающим их способность проникать в кожу (человека), для этих молекул, которые меньше 500 дальтон.

Стратегии проникновения, по-видимому, не подходят для молекул с положительным log P (коэффициент разделения между октанолом и водой) и для молекул меньше 500 дальтон, [Korinth *et al.*, Bos *et al.*]. Например, местное нанесение 10% водного раствора амитриптилина HCl (всего 2 мг амитриптилина) на кожу мышей, приводило к эффективному трансдермальному всасыванию, и наибольшее количество амитриптилина обнаруживалось в легких [Baily]. Другой пример: сравнение накопленного процента проникшего лидокаина при использовании методов повышения проницаемости (лидокаин в наноструктурированных липидных носителях или наноэтосомах) с контролем (водно-спиртовой раствор лидокаина) не выявило статистической значимости [Babaei *et al.*]. В приведенной ниже таблице 17 представлен общий обзор ряда примеров соединений, причем указанные соединения известны своей способностью проникать в кожу.

Действительно, как показано в таблице 16 и случаях 1–14 ниже, очевидно, что фармацевтические композиции изобретения, содержащие один или более веществ,

усиливающих проникновение в кожу, или не содержащие вещества, усиливающего проникновение в кожу, имеют сопоставимые результативности и эффективности в плане облегчения периферической нейропатической боли у пациентов после местного нанесения указанной фармацевтической композиции на кожу пациента-человека в соответствии с изобретением.

В целях обеспечения оптимального нацеливания и обслуживания индивидуализированной подгруппы пациентов из общей популяции пациентов в соответствии с принципами индивидуализированной медицины с помощью изобретения, представленного в настоящем документе, авторы изобретения на основании изобретения смогли выделить три группы пациентов, страдающих синдромами периферических нейропатических болей, в зависимости от степени периферического нейрогенного воспаления. Характеристики каждой из трех идентифицируемых групп пациентов представлены выше в разделе «ОПРЕДЕЛЕНИЯ».

У пациентов, характеризующихся степенью заболевания, в целом соответствующей группе A, лечение нейропатической боли согласно современной практике заключается в лечении классическими группами анальгетиков для нейропатических болей, такими как противоэпилептические средства и антидепрессанты.

У пациентов, характеризующихся степенью заболевания, в целом соответствующей группе B, лечение нейропатической боли согласно современной практике заключается в лечении классическими группами анальгетиков для нейропатических болей, такими как противоэпилептические средства и антидепрессанты, и местными средствами, такими как пластыри с высокими дозами капсаицина и пластыри с лидокаином.

У пациентов, характеризующихся степенью заболевания, в целом соответствующей группе C, лечение нейропатической боли согласно современной практике заключается в лечении классическими группами анальгетиков для нейропатических болей, такими как противоэпилептические средства и антидепрессанты. Для обеспечения нацеливания на основное заболевание обычно выбирают эффективные способы лечения, например, кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, замещение плазмы и другие иммуносупрессивные средства.

На основе настоящего изобретения и без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что большинство признаков и симптомов в группе пациентов, отвечающих на местное лечение фенитоином в соответствии с изобретением, вызваны процессом периферического нейрогенного воспаления (от низкой до умеренной степени). В свете современных идей индивидуализированной медицины рекомендуется нацеливать новые способы лечения на популяции пациентов таким образом, чтобы обеспечить оптимальное соответствие между терапией (т. е. схемами местного лечения фенитоином и по меньшей мере одним веществом, усиливающим проникновение в кожу, в соответствии с изобретением) и патогенезом заболевания, от которого страдает пациент. Неожиданные данные настоящего изобретения о том, что пациенты, отвечающие на местное лечение фенитоином, особенно часто встречаются в группе пациентов, характеризующейся периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, обеспечивают беспрецедентный и важный вклад в индивидуализированную медицину в области лечения периферических нейропатических болей.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем периферическая нейропатическая боль выбрана из SFN, диабетической нейропатии типа 1 и 2, CIAP, постгерпетической невралгии, тригеминальной невралгии, CIPN, травматических нейропатий и инфекционных нейропатий в ремиссии или их комбинаций.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем периферическая нейропатическая боль выбрана из SFN, диабетической нейропатии типа 1 и 2, CIAP, постгерпетической невралгии, тригеминальной невралгии, CIPN, травматических нейропатий, компрессионных нейропатий и инфекционных нейропатий в ремиссии или их комбинаций.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением,

причем периферическая нейропатическая боль имеет степень от низкой до умеренной.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем боль по меньшей мере вызвана локализованным периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и/или вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, и/или ноцирецепторов, и/или ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем боль по меньшей мере вызвана локализованным периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем боль по меньшей мере вызвана периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем боль по меньшей мере вызвана периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и/или вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, и/или ноцирецепторов, и/или ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

Фенитоин по существу рассматривается как представитель первого поколения противсудорожных средств. Соединение было впервые синтезировано в 1908 г. Название фенитоина по номенклатуре IUPAC — 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион; фенитоин также называют дифенилгидантоином и 5,5-дифенил-2,4-

имидазолидиндионом; одним из нескольких торговых наименований фенитоина является фенитоин натрия, продаваемый под названием *Дилантин (*натрия 5,5-дифенил-2,4-имидазолидиндион). Фенитоин широко применяется в качестве противосудорожного средства со времени его клинического внедрения в 1938 г. Несмотря на длительное применение данного соединения, молекулярный механизм его действия до сих пор не полностью понятен. Неожиданно было обнаружено, что после его применения в качестве противосудорожного средства появились новые показания, такие как заживление ран и биполярная депрессия. Считается, что множество фармакологических эффектов и механизмов действия фенитоина, например, на ионные каналы и синаптическую передачу, не объясняет все его клинические эффекты.

При пероральном введении в качестве перорального анальгетика фенитоин никогда не проявлял убедительной эффективности, и такое пероральное введение никогда не включалось в руководства по лечению нейропатической боли (Moulin D *et al.*, 2014).

Использование фенитоина для местного применения с целью улучшения заживления ран описано в заявке на патент США 2009/0022779. В соответствии с заявкой на патент США 2009/0022779 фенитоин натрия растворяется в воде в значительных количествах только при pH около 12 или выше, что нежелательно для применения в целях заживления ран, а также для нанесения на кожу. Чем ниже pH, тем больше равновесие между растворенным и нерастворенным фенитоином сдвигается в сторону нерастворенного фенитоина (Serajuddin AT & Jarowski CI, 1993). В заявке на патент США 2009/0022779 5% по массе фенитоин натрия смешивают с масляной фазой, после чего добавляют стабилизатор и воду при смешивании. Таким образом, предлагается крем, содержащий масляную фазу, которая выступает в качестве резервуара фенитоина, и водную фазу, содержащую растворенный фенитоин натрия. После нанесения крема на рану фенитоин медленно высвобождается из масляной фазы в водную фазу. Целевой показатель pH этого эмульгированного крема составлял от 7 до 10. В заявке на патент США 2009/0022779 описана еще одна композиция для стабилизации фенитоина натрия в геле Carbomer при pH 7,4, предназначенная для использования в лечении ран.

Растворимость фенитоина натрия в воде при 37 °C и в диапазоне pH от 1 до 6 варьируется от 0,035 до 0,040 мг/мл и быстро возрастает при более высоком значении pH до около 2 мг/мл (0,2% по массе) при pH 10, достигая максимальной

растворимости около 140 мг/мл (14% по массе) при pH 11,1, что согласуется со значением pK_α фенитоина натрия, составляющим 8,4 (K_α — это константа диссоциации) (Serajuddin AT & Jarowski CI, 1993).

Было также обнаружено, что местно применяемые металло-аммонийные комплексы фенитоина в сочетании с фенитоином или натриевой солью фенитоина также обладают антибактериальными свойствами, как описано в патенте США 5571521, причем антибактериальные свойства могут быть полезными при заживлении ран.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что крем с фенитоином для местного применения был наиболее эффективен при применении в лечении синдромов периферических нейропатических болей, принадлежащих к группе B (см. выше). Этот неожиданные результат обеспечил понимание, необходимое для того, чтобы авторы изобретения смогли разделить весь спектр синдромов периферических нейропатических болей на описанные выше три класса A, B и C. Такая стратификация пациентов на основе подклассов заболеваний позволила оптимально определять и выбирать целевые виды терапии и разработать подход индивидуализированной медицины для пациентов с нейропатической болью с использованием композиций фенитоина для местного применения.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическую композицию вводят от восьми раз в сутки до одного раза в двое суток, предпочтительно четыре, три, два или один раз в сутки, более предпочтительно один раз в двое суток.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере одних суток, предпочтительно по меньшей мере одной недели, более предпочтительно по меньшей мере одного месяца, наиболее предпочтительно по меньшей мере одного года, а предпочтительно фармацевтическую композицию вводят регулярно. В данной заявке «регулярно» определяется как «в течение всей оставшейся жизни» (например, жизни пациента, такого как пациент-человек, которому вводят фармацевтическую композицию изобретения).

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем единичная доза анальгетика составляет от 0,0005 грамма до 1,0 грамма, предпочтительно от 0,005 грамма до 0,6 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,4 грамма, наиболее предпочтительно около 0,25 грамма. Таким образом, при введении одной дозы фармацевтической композиции изобретения доставляется предпочтительно от 0,0005 грамма до 1,0 грамма анальгетика, предпочтительно от 0,005 грамма до 0,6 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,4 грамма, наиболее предпочтительно около 0,25 грамма в соответствии с изобретением. Предпочтительно, чтобы анальгетик в такой одной дозе указанного вводимого анальгетика представлял собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию в соответствии с изобретением.

Авторы изобретения разработали новый крем для местного применения на основе 5% и 10% фенитоина, который доказал свою эффективность при лечении пациентов в исследовании серии пациентов, страдающих от нейропатической боли (см. раздел «ПРИМЕРЫ» ниже). Все пациенты были невосприимчивыми к лечению другими обезболивающими препаратами, отличными от фенитоина. У всех пациентов из примеров «случай 1» – «случай 9», как более подробно описано ниже, фенитоиновый крем эффективно снижал боль по меньшей мере на 30%, а в большинстве случаев более чем на 50% без какого-либо побочного эффекта, что указывает на отсутствие фенитоина в плазме или присутствие лишь его субклинического уровня, и переносимость лечения была отличной. У большинства пациентов из примеров «случай 10» – «случай 12», как более подробно описано ниже, фенитоиновый крем эффективно снижал боль по меньшей мере на 30%, а в большинстве случаев более чем на 50% без какого-либо побочного эффекта, что указывает на отсутствие фенитоина в плазме или присутствие лишь его субклинического уровня, и переносимость лечения была отличной. Неожиданно было обнаружено, что наступление обезболивающего действия фенитоиновых кремов изобретения происходит очень быстро, в течение 10–30 минут, например, уже через 15 минут после нанесения крема изобретения на кожу, и такое быстрое наступление действия исключает обезболивающее действие фенитоина через кровь и указывает на эпидермальный механизм действия фармацевтической композиции изобретения. Напротив, после перорального введения композиции, содержащей

активный фармацевтический ингредиент предшествующего уровня техники, пиковые концентрации в плазме достигаются только через 4–12 часов [Lund, L. *et al.*, 1974]. Специалистам в данной области хорошо известно, что, как правило, при пероральном введении АФИ значение Cmax в плазме достигается за более короткий период времени по сравнению с доставкой того же АФИ посредством композиций для местного применения. Указанный выше контекст очевидно подтверждает местный внутридермальный механизм действия фенитоина в креме изобретения.

Установлено, что фармацевтические композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит либо фенитоин, и при этом pH композиции составляет около 5, либо фенитоин натрия, и при этом pH композиции составляет около 11, имеют сходную или даже одинаковую эффективность в плане уменьшения периферической нейропатической боли у пациентов в соответствии с изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 10% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма. Эти массовые проценты даются от общей массы фармацевтической композиции изобретения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 30% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма. Количества от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма, относятся к количеству фармацевтической композиции, которую в соответствии с изобретением вводят пациенту в виде одной дозы, предпочтительно вводят местно в кожу, предпочтительно интактную кожу пациента-человека.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической

нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем носитель для местного применения представляет собой крем, имеющий pH от 4,0 до 6,5, предпочтительно от 4,5 до 6,2, более предпочтительно около 5,5. Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем носитель для местного применения представляет собой крем, имеющий pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3.

Предпочтительной является фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, имеющая pH от 4,0 до 6,5. Общеизвестно, что обычно наносимые на кожу пациентов композиции, имеющие такое значение pH, оказывают мягкое воздействие на кожу пациентов относительно pH от 4,0 до 6,5.

В настоящее время первым вариантом лечения нейропатической боли являются пероральные антидепрессанты (например, амитриптилин, дулоксетин) и противосудорожные средства (например, прегабалин, габапентин), а опиоиды (например, трамадол, оксикодон) являются примером современного второго варианта лечения. Однако большинство пациентов не соблюдают режим лечения, вероятнее всего, из-за отсутствия ожидаемых эффектов или индукции непереносимых побочных эффектов, включая седативный эффект, головокружение, депрессию, тошноту и запор. Кроме того, хроническое применение таких анальгетиков может индуцировать межлекарственные взаимодействия, а также нефротоксичность и гепатотоксичность. К сожалению, несмотря на частичное облегчение болей стандартными вариантами лечения, нейропатическая боль со временем может усиливаться.

Двумя широко используемыми анальгетиками местного применения являются капсаицин (агонист ваниллоидного рецептора) и лидокаин (блокатор потенциалзависимого натриевого канала). Считается, что капсаицин вызывает десенсибилизацию и денервацию, причем последняя является следствием обратимого отведения нервных окончаний, вызванного активацией рецептора TRPV1, что приводит к общему долгосрочному ослаблению боли. Однако пластырь с 8% капсаицина имеет недостаток, заключающийся в том, что он усиливает жжение и часто нуждается в комбинировании с местным анестетиком, и в том, что его необходимо наносить один раз в 3 месяца в клинике терапии боли. Для него значения числа пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ) крайне низки,

от 6 до 12. Недостатком местного применения крема с содержанием капсаицина от 0,025% до 0,075% является то, что его приходится наносить 3–4 раза в сутки в течение 5–6 недель, и в данном случае ЧБНЛ составляет около 7, а существенные побочные эффекты, такие как жжение, саднение или эритема, осложняют его применение. Поскольку капсаицин является липофильным и обычно эмульгирован в креме, необходима тщательная мойка рук или использование перчаток, чтобы не вызывать раздражения глаз и/или слизистых оболочек, что приводит к ухудшению соблюдения режима лечения пациентом. Лидокаин ингибирует потенциалзависимые натриевые каналы и таким образом стабилизирует потенциал мембран нейронов аномально возбудимых периферических нервных волокон. Это приводит к уменьшению аллодинии и гиперальгезии. Для лечения нейропатической боли в нескольких странах зарегистрирован пластырь с 5% лидокаина, и для него ЧБНЛ составляет около 4. Пластырь необходимо менять каждые 12 часов, с интервалами без ношения пластыря по меньшей мере 12 часов, и его нельзя наносить на раны, язвы, поврежденную или воспаленную кожу, часто наблюдаемую у пациентов с диабетической нейропатией. Кроме того, пластырь необходимо обрезать до нужной формы, особенно у пожилых людей. Следовательно, обращение с изделием является сложным, и, следовательно, соблюдение режима лечения является неоптимальным.

Основным недостатком пластырей является то, что их нанесение на различные части тела усложняется из-за фиксированной и стандартной формы пластыря. Кремы местного применения изобретения не обладают этим недостатком, и их значительно проще применять.

При поиске авторами изобретения новых эффективных и безопасных кремов для местного применения было обнаружено, что классическое соединение фенитоин, также известное как дифенилгидантоин или 5,5-дифенил-2,4-имидазолидиндион, вводимый в виде крема для местного применения в концентрации 5% или 10%, уменьшает нейропатическую боль клиническим значимым образом, не приводя к побочным эффектам. При поиске авторами изобретения новых эффективных и безопасных кремов для местного применения также было обнаружено, что фенитоин, вводимый в виде крема для местного применения с концентрацией 20%, уменьшает нейропатическую боль клиническим значимым образом, не приводя к побочным эффектам. Крем испытали и продемонстрировали его эффективность у ряда пациентов, которые были невосприимчивы к другим видам обезболивающей терапии, с получением хороших результатов (см. раздел «ПРИМЕРЫ» ниже).

Механизм работы активного фармацевтического ингредиента, т. е. фенитоина, в креме для местного применения изобретения отличается от механизма действия местных анестетиков, поскольку пациенты, получавшие лечение кремом изобретения, не отмечают обычных анестезирующих эффектов после нанесения, но при этом они отмечают анальгезирующие эффекты со временем начала действия от 3 до 30 минут. Крем для местного применения изобретения дает эффект, например, через 10–15 минут после нанесения крема изобретения с 10% фенитоина по массе, через около 30 минут после нанесения крема изобретения с 5% фенитоина по массе (см. раздел «ПРИМЕРЫ» ниже), тогда как боль проявлялась через 20 минут после нанесения крема изобретения.

Стабильность крема изобретения также является отличной, и кремы настоящего изобретения стабильны в течение 12 месяцев.

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающему следующие стадии:

a. обеспечение жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C и отдельно обеспечение водорастворимых компонентов фармацевтически приемлемого носителя для местного применения;
b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;
c. смешивание жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C из стадии a. путем перемешивания и отдельно растворение водорастворимых компонентов из стадии a. в воде, причем воду необязательно нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C в ходе растворения водорастворимых компонентов из стадии a. с получением таким образом водного раствора;
d. объединение смешанных жирорастворимых компонентов из стадии c. с водным раствором из стадии c., причем температура указанных смешанных жирорастворимых компонентов и указанного водного раствора приблизительно одинаковая и предпочтительно составляет около 70 °C, и смешивание путем перемешивания с получением таким

образом фармацевтически приемлемого носителя для местного применения; и

e. смешивание выбранного анальгетика из стадии b. с фармацевтически приемлемым носителем из стадии d. путем добавления указанного выбранного анальгетика к указанному фармацевтически приемлемому носителю для местного применения при перемешивании в течение периода от 5 до 20 минут, предпочтительно при температуре около 20 °C; и

f. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающему следующие стадии:

a. обеспечение фармацевтически приемлемого носителя для местного применения, причем фармацевтически приемлемый носитель представляет собой крем;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание компонентов из стадий a. и b. при температуре от 15 °C до 30 °C, предпочтительно около 18 °C, в смесителе с высоким сдвиговым усилием, предпочтительно сначала 0,5–3 минуты при скорости от 500 об/мин до 1000 об/мин, а затем 1–4 минуты при скорости от 1000 об/мин до 2000 об/мин;

d. повторение стадии c. от 1 до 8 раз, предпочтительно 3 раза, с паузой, составляющей от 8 до 12 минут, предпочтительно 10 минут, между циклами смешивания, чтобы охладить крем до комнатной температуры; и

e. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

На Фиг. 2 показана фармацевтическая композиция, полученная способом, описанным выше в настоящем документе, и это позволяет понять, что такая фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением не содержит твердых частиц. Неожиданно было обнаружено, что способ, описанный выше, позволяет

получить фармацевтическую композицию изобретения, не содержащую каких-либо видимых частиц и обладающую благоприятными характеристиками намазывания, подходящими для местного нанесения на кожу пациента-человека.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, а указанное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и указанное применение представляет собой местное применение на коже для лечения периферической нейропатической боли у пациента-человека.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и применение композиции для лечения периферической нейропатической боли представляет собой местное применение на интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления в способе в соответствии с изобретением фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и применение композиции для лечения периферической нейропатической боли представляет собой местное применение на интактной коже получающего лечение пациента при лечении периферической нейропатической боли. В данном случае, как уже упоминалось ранее, «интактная кожа» и «здоровая интактная кожа» имеют общепринятое для науки значение и означают неповрежденную кожу, не имеющую, например, язв, ран, повреждений, порезов, и обозначают кожу, имеющую замкнутый внешний слой эпидермиса.

В одном варианте осуществления способ в соответствии с изобретением представляет собой способ, в котором фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и причем применение композиции для лечения периферической нейропатической боли представляет собой местное чрескожное применение у пациента в процессе лечения периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления способ в соответствии с изобретением представляет собой способ, при котором применение композиции для лечения

периферической нейропатической боли осуществляется в процессе лечения человека.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, в котором анальгетик пропускают через мелкоячеистое сито от 30 до 50 меш, предпочтительно около 40 меш, перед смешиванием указанного анальгетика на стадии e. с фармацевтически приемлемым носителем для местного применения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, в котором анальгетик пропускают через сито около 40 меш перед смешиванием указанного анальгетика на стадии e. с фармацевтически приемлемым носителем для местного применения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, представляет собой крем, гель, дисперсию, эмульсию, пену, туман, средство для полоскания рта, лосьон, косметическую мазь, лечебную мазь, спрей, аэрозоль, масло, гипс, пластырь, суспензию или суппозиторий, а предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

Композиции для местного применения изобретения получают в соответствии со способом настоящего изобретения. Основа, используемая в любом из кремов для местного применения в соответствии с изобретением и описанная в настоящем документе, представляет собой любой фармацевтически приемлемый носитель, способный осуществлять дермальную доставку активных соединений, содержащихся в фармацевтической композиции. В качестве примера основа может представлять собой кремы, гели, дисперсии, эмульсии, пены, туманы, средства для полоскания рта, лосьоны, косметический мази, лечебные мази, масла, спреи, аэрозоли, суппозитории, суспензии, гипсы, пластыри и различные пассивные и активные устройства для осуществления абсорбции через кожу и слизистые оболочки в соответствии с изобретением.

Для типичного нанесения на кожу наиболее предпочтительна эмульсия масло-в-воде, формирующая основу для крема. Жидкость, такая как суспензия или

эмульсия, является желательной при лечении кожи головы. Основа предпочтительно включает в себя традиционные эмульгаторы и умягчители, включая альгинаты, глицерилстеарат, ПЭГ-100 стеарат, цетиловый спирт, пропилпарабен, бутилпарабен, сорбиты, моностеарат полиэтоксилированного ангидросорбита, белый вазелин, триэтаноламин, ланолин, масло какао, масло ши и т. п.

Например, после растворения фенитоина натрия в основе цетомакроголового крема получалась стабильная композиция. В креме изобретения растворяли от 1% до 10% фенитоина, чтобы получить стабильную композицию изобретения. В соответствии с изобретением фармацевтическая композиция изобретения содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе, наиболее предпочтительно от около 5% до около 10% по массе.

В соответствии с изобретением фармацевтическая композиция изобретения предпочтительно содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 35% по массе, более предпочтительно от 5% до 20% по массе, наиболее предпочтительно от около 5% до около 10% по массе, или около 20% по массе.

Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, три соединения из крема изобретения, которые имеют липофильный характер и таким образом облегчают проникновение липофильного фенитоина в различные участки эпидермиса в соответствии с изобретением, представляют собой: эмульгаторы на основе воска цетомакрогола, вазелиновое масло, белый вазелин.

Примеры композиций изобретения описаны неисключающим образом в разделе «ПРИМЕРЫ», в таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5 и таблице 6. Примеры композиций изобретения также описаны неисключающим образом в разделе «ПРИМЕРЫ», в таблице 7, таблице 8, таблице 9 и таблице 10. Сводная информация по случаям 1–14 представлена в таблице 16, демонстрирующей быстрое начало обезболивающего эффекта после нанесения фармацевтического соединения изобретения на кожу пациента-человека, продолжительность обезболивающего эффекта и степень обезболивающего эффекта, обеспечиваемого композицией, у пациента, страдающего периферической нейропатической болью. Из случаев с 1–14, а также из расширенного исследования случаев с участием 68 пациентов, которое подробно описано ниже, очевидно, что фармацевтическая композиция изобретения обеспечивает неожиданно быстрое начало облегчения боли, испытываемой пациентом, т. е. в течение 30 минут, длительный период обезболивания и степень

обезболивания, составляющую часто 4 или более по цифровой рейтинговой шкале NRS.

Все соединения, примененные в фармацевтической композиции изобретения, точно взвешивают с использованием утвержденных весов. Необходимое количество воды отмеряют с использованием утвержденного цилиндрического мерного сосуда. Необязательно активный фармацевтический ингредиент фармацевтической композиции настоящего изобретения (например, фенитоин, фенитоин натрия) сначала пропускают через мелкоячеистое сито от 30 до 50 меш, а предпочтительно через сито 40 меш, в ступку. Преимущество первоначального пропускания активного фармацевтического ингредиента, который имеет тенденцию к агломерации, заключается в том, что, например, фенитоин или фенитоин натрия становится мелкодисперсным и однородно распределенным, облегчая последующее оптимальное растворение в выбранной основе композиции. В соответствии со способом получения фармацевтической композиции настоящего изобретения жирорастворимые соединения нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C и смешивают, например, смешивают друг с другом в чашке из нержавеющей стали перемешивающего устройства (фаза A): например, вазелиновое масло, белый вазелин. Затем, например, в вазелиновое масло, белый вазелин добавляют цетеарет и цетостеариловый спирт, которые также сначала нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C. В разделе «ПРИМЕРЫ» приведены примеры пригодных для использования в настоящем изобретении жирорастворимых соединений. Водорастворимые соединения основы крема в соответствии с изобретением (например, такие как аскорбиновая кислота, моногидрат лимонной кислоты, гидроксид натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия) добавляют при смешивании к воде при температуре от 20 °C до 95 °C (фаза B). Необязательно на этой стадии pH доводят до значения от 4,0 до 6,5, предпочтительно от около 4,5 до 6,2 в соответствии со способом изобретения. Перед объединением фазы A и фазы B и смешиванием фазы A и фазы B эти две фазы доводят до приблизительно одинаковой температуры, предпочтительно одной и той же температуры. Температура фазы A и фазы B перед объединением и смешиванием указанных фаз находится в диапазоне от комнатной температуры до около 95 °C, предпочтительно от около 20 °C до около 95 °C, более предпочтительно — около 70 °C. Фазу B медленно выливают в фазу A и охлаждают при перемешивании до тех пор, пока температура, например, не снизится до около 56 °C, предпочтительно до 56 °C в соответствии со способом изобретения.

В альтернативном варианте осуществления Фазу В медленно выливают в фазу А и охлаждают при перемешивании до тех пор, пока температура, например, не снизится до около 20 °С, предпочтительно до комнатной температуры в соответствии со способом изобретения. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемый носитель для местного применения для использования в фармацевтической композиции изобретения. Далее к смеси, т. е. фармацевтически приемлемому носителю для местного применения, добавляют, например, активное соединение фенитоин натрия или фенитоин при перемешивании в течение 5–20 минут, предпочтительно в течение около 10 минут в соответствии со способом настоящего изобретения, например, с использованием гомогенизатора с высоким сдвиговым усилием. Температура во время добавления активного фармацевтического ингредиента к фармацевтически приемлемому носителю предпочтительно составляет около 20 °С или приблизительно равна комнатной температуре. Необязательно на данной стадии pH доводят до значения от 4,0 до 6,5, предпочтительно от около 4,5 до 6,2, в соответствии со способом настоящего изобретения, или pH доводят до значения от 10,0 до 12,0, предпочтительно от около 11,0 до 11,5, в соответствии со способом изобретения. Затем композиции изобретения упаковывают в алюминиевые тубы на 30 грамм и хранят в соответствии со способами, хорошо известными в данной области.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения имеет pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3. Предпочтительно крем настоящего изобретения, имеющий pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3, содержащий, например, фенитоин натрия, состоит из вазелинового масла, белого вазелина, цетеарета-20, цетостеарилового спирта, дигидрата дигидрофосфата натрия, аскорбиновой кислоты 1,5%, гидроксида натрия и очищенной воды. Кроме того, предпочтительным является крем изобретения, имеющий pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3, содержащий, например, фенитоин натрия, состоящий из эмульгаторов на основе воска цетомакрогола, децилолеата, кристаллизуемого сорбита 70%, аскорбиновой кислоты и очищенной воды. Предпочтительно крем изобретения, полученный в соответствии со способом изобретения, содержит 5% фенитоина натрия по массе крема.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтически приемлемый носитель, содержащийся в фармацевтической композиции изобретения, содержит по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу, выбрано из децилолеата, простого цетостеарилового эфира макрогола, цетостеарилового спирта или любой их комбинации.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе. Анальгетик предпочтительно представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 30% по массе, более предпочтительно от 5% до 20% по массе. Анальгетик предпочтительно представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения имеет pH от 4,0 до 6,5, предпочтительно от 4,5 до 6,2, более предпочтительно около 5,5. Предпочтительно крем изобретения, имеющий pH от 4,0 до 6,5, например около 4,5 или, например, около 6,2, содержащий, например, фенитоин, состоит из эмульгаторов на основе воска цетомакрогола, децилолеата, кристаллизуемого сорбита 70%, аскорбиновой кислоты и очищенной воды. В равной мере

предпочтительным является крем изобретения, имеющий pH от 4,0 до 6,5, например, около 4,5 или, например, около 6,2, содержащий, например, фенитоин натрия, состоящий из эмульгаторов на основе воска цетомакрогола, децилолеата, кристаллизуемого сорбита 70%, аскорбиновой кислоты, моногидрата лимонной кислоты и очищенной воды. Предпочтительно крем изобретения, полученный в соответствии со способом изобретения, содержит 5% фенитоина или фенитоина натрия по массе крема.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит около 5% или около 10% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция содержит около 5%, или около 10%, или около 20% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

Третий аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, которую можно получить в соответствии со способом изобретения.

Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, которая может быть получена способом изобретения, предназначенной для применения в лечении периферической нейропатической боли.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая может быть получена способом изобретения, содержит от 3% до 15% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая может быть получена способом изобретения, содержит от 3% до 40% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, содержащую фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию, а также дополнительно

содержащую либо вазелиновое масло, белый вазелин, цетеарет-20, цетостеариловый спирт, либо содержащую эмульгаторы на основе воска цетомакрогола, децилолеата, сорбита, и причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, содержащую от 0,5% до 20% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации. Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, содержащую от 3% до 15% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 10% по массе, более предпочтительно около 5% по массе или около 10% по массе.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, содержащую от 0,5% до 40% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации. Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, содержащую от 3% до 35% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 20% по массе, более предпочтительно около 5% по массе, или около 10%, или около 20% по массе. Как упоминалось выше, термин «% по массе» во всем описании и пунктах формулы изобретения, если не указано иное, означает массу анальгетика в процентах по массе фармацевтической композиции изобретения.

Были проведены эксперименты для оценки возможности получения фенитоинового крема, содержащего от 20% до 30% фенитоина по массе крема. В контейнере машины Topitec Automatic базовое количество крема цетомакрогола смешивали с фенитоином, а затем добавляли дополнительное количество крема цетомакрогола для получения крема с тремя различными концентрациями: 22,5%, 25% и 30% фенитоина по массе фенитоинового крема. Получали партию 100 грамм и перемешивали в течение 3 циклов по 1 минуте при 500 об/мин, а затем 3 минуты при 1000 об/мин; делали паузу в 10 минут между всеми циклами смешивания, чтобы крем остыл до комнатной температуры, т. е. около 18 °C. Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что такое «холодное перемешивание» при диапазоне доз от 20% до 30% фенитоина по массе фенитоинового крема привело к получению однородного крема без каких-либо видимых зерен или частиц, агрегатов, кристаллов и т. п. в креме (см. Фиг. 2). Растекаемость и ощущение были хорошими и такими,

что крем можно было применять для лечения пациентов путем местного нанесения крема на кожу человека, чтобы фенитоин мог мигрировать через кожу.

В соответствии с изобретением композицию для местного применения настоящего изобретения наносят на кожу, например кожу человека, в некоторой дозе четыре раза в сутки, предпочтительно три раза в сутки, более предпочтительно два раза в сутки, более предпочтительно один раз в сутки, наиболее предпочтительно один раз в двое суток. В соответствии с изобретением композицию для местного применения настоящего изобретения вводят в течение по меньшей мере одного года или более, предпочтительно в течение по меньшей мере одного месяца, более предпочтительно в течение по меньшей мере одной недели, наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере одних суток, для достижения длительного облегчения периферической нейропатической боли или, в конечном счете, полного снятия боли, предпочтительно периферической нейропатической боли из группы B, связанной с периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени. Как правило, количество композиции для местного применения, т. е. крема для местного применения, содержащего фенитоин изобретения, составляет от 0,1 грамма до 4 граммов на одно нанесение. Таким образом, в соответствии с изобретением единичная доза крема для местного применения, содержащего фенитоин настоящего изобретения, составляет от около 0,1 грамма до 4 граммов. Предпочтительно в соответствии с изобретением единичная доза составляет от 0,5 грамма до 3,6 грамма крема настоящего изобретения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для применения при лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем пациенту предписано наносить крем, содержащий фенитоин настоящего изобретения, 3 раза в сутки в количестве не более 4 FTU, если не появляются побочные эффекты. На случай появления побочных эффектов (которые редко наблюдались у пациентов, применявших крем, содержащий фенитоин настоящего изобретения), пациентам было предписано не наносить никакие кремы на участок кожи, пораженный нейропатической болью, до тех пор, пока побочные эффекты не исчезнут. После исчезновения побочных эффектов пациентам было предписано применять половину дозы фенитоина изобретения для предотвращения повторного возникновения побочных эффектов, а также пациентам было предписано реже наносить крем, содержащий фенитоин изобретения, в соответствии с настоящим изобретением. При

необходимости пациентам позволяли наносить крем, содержащий фенитоин настоящего изобретения, более 3 раз в сутки, предпочтительно 4, 5, 6 или 7 раз в сутки, предпочтительно до максимум 8 раз в сутки или даже чаще, если это было необходимо и применимо. Если периферическую нейропатическую боль все же не удавалось взять под контроль посредством применения фармацевтической композиции настоящего изобретения, даже если пациент получал дозу 8 раз в сутки, то таким пациентам давали разрешение увеличить дозу еще на 2–4 FTU на одно на нанесение крема, содержащего фенитоин настоящего изобретения, в соответствии с изобретением (таким образом, 4–6 FTU на нанесение, восемь нанесений в сутки, что дает 2–3,6 грамма фармацевтической композиции изобретения на нанесение и от около 16 грамм до около 28,8 грамма фармацевтической композиции изобретения на восемь нанесений в течение одних суток, в соответствии с изобретением). Термин «взято под контроль» в контексте настоящего изобретения относится к любой степени облегчения боли, достигнутой у пациента, которому вводят фармацевтическую композицию настоящего изобретения, так что боль становится переносимой для пациента.

Хотя указанные выше способы и композиции подробно описаны с помощью иллюстрации и примера для облечения понимания, в свете идей, содержащихся в данных способах и композициях изобретения, обычным специалистам в данной области будет очевидно, что возможно внесение в них определенных изменений и модификаций без отступления от сущности или объема изобретения. Настоящее изобретение не следует ограничивать по объему конкретными вариантами осуществления, описанными в примерах, которые призваны служить в качестве иллюстраций нескольких аспектов изобретения, и любые функционально эквивалентные варианты осуществления входят в объем данного изобретения. Действительно, специалистам в данной области будут очевидны различные модификации настоящего изобретения в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе, и они должны входить в объем настоящего изобретения.

Таким образом, данное описание призвано охватить все и любые адаптации или вариации различных вариантов осуществления и конфигураций настоящего изобретения. Комбинации описанных выше конфигураций и других конфигураций, конкретно не описанных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области после изучения приведенного выше описания. Таким образом, предполагается, что данное описание не ограничивается конкретной (-ыми) конфигурацией (-ями), описанной (-ыми) как наилучший режим, предусмотренный

для осуществления настоящего изобретения, но предполагается, что изобретение включает в себя все варианты осуществления и конфигурации, входящие в объем настоящего изобретения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, в которой анальгетик представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию, и/или в которой анальгетик представляет собой производное фенитоина, пролекарство фенитоина, стереоизомер фенитоина и/или его соль, выбранные из группы, состоящей из следующих: фосфенитоин, гидроксифенитоин, 5-(3-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин, 5-фенил-5-(4-гидроксифенил)гидантоин глюкуронид, ропитоин, ропитоин гидрохлорид, 5-(2-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин, 5-(3,4-дигидрокси-1,5-циклогексадиен-1-ил)-5-фенилгидантоин, N-аминодифенилгидантоин, 5-(3,4-дигидроксифенил)-5-фенилгидантоин, PC-796, 5-п-метилфенил-5-фенилгидантоин, 1-ацетил-3-ацетокси-5′,5-дифенилгидантоин, 3-гидроксиметилфенитоин сложный N,N-диметилглициновый эфир, 3-(гидроксиметил)фенитоин N,N-диметиламиноэтил карбонат, 5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5-фенилгидантоин, 3-пентаноил-5,5-дифенилгидантоин, 3-(2-пропилпентаноил)-5,5-дифенилгидантоин, 5,5-бис(4-гидроксифенил)гидантоин, 3-(гидроксиметил)фенитоин, фенитоин дигидродиол, 4-аминофенитоин, N,N-дихлорфенитоин, дифенилтиогидантоин, дифенилгидантоин-3-фенилтрикарбонилхрома этилацетат, 5,5-дифенилгидантоин-3-валерат-бычий сывороточный альбумин, фенитоин-1-метилникотинат, 2-цианогуанидинофенитоин, фенитоин-бис-гидроксиизобутират, N-ацетилфенитоин, дифенилгидантоиновая кислота, N′-3-оксиметилглюкуронид фенитоин, дифенилгидантил, 5-(4′-фторфенил)-5-фенилгидантоин, Азумолен, 5,5-бис(4-трифторметилфенил)гидантоин, 5,5-бис(4-метилфенил)гидантоин, 5,5-бис(4-метоксифенил)гидантоин, 5-(4-метоксифенил)-5-фенилгидантоин и 5-(4-диметиламинофенил)-5-фенилгидантоин и другие производные 5,5-дифенилимидазолина или их комбинация.

Четвертый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли в соответствии с изобретением, причем фармацевтическая композиция получена в соответствии со способом настоящего изобретения, или причем фармацевтическая композиция представляет собой композицию изобретения.

Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, предполагается, что при диабетической нейропатии, CIAP, SFN и CIPN мишени для лечения

нейропатической боли должны находиться в коже, в частности, в эпидермисе. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, эти мишени для лечения нейропатической боли, которые вносят свой вклад в механизм периферической сенсибилизации, могут быть основаны на взаимодействии между тремя различными участниками: нервными окончаниями ноцирецепторов, кератиноцитами и иммуннокомпетентными клетками. Все эти участники экспрессируют натриевые каналы различных классов (NaV1.3-1.5, 1.7, 1.8). Таким образом, поскольку фенитоин и фенитоин натрия представляют собой блокаторы натриевых каналов широкого спектра действия, в составном креме изобретения, разработанном для местного лечения нейропатической боли в соответствии с изобретением, указанная активность по блокированию натриевых каналов лежит в основе результативности и эффективности фармацевтической композиции изобретения при применении в лечении периферической нейропатической боли.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, не имеющих ограничительного характера.

ПРИМЕРЫ

В следующих случаях пациентов 1–14, описанных ниже в качестве примеров, все пациенты испытывали периферическую нейропатическую боль из группы B. Для этих случаев было продемонстрировано влияние фенитоинового крема для местного применения в соответствии с изобретением у пациентов с периферической нейропатической болью. Фармацевтические композиции, содержащие фенитоин в соответствии с изобретением, содержали в приведенных ниже примерах 5%, или 10%, или 15%, или 20% фенитоина по массе.

У пациентов, относящихся к группе A и группе C, в большинстве случаев было обнаружено, что они не реагируют на лечение кремом с фенитоином изобретения, примером чему служат следующие случаи 1A и 2A пациентов из группы A и случай 1C пациента из группы C.

Группа A

1A. Пациент, страдающий нейропатией из-за токсичных концентраций витамина B6 в крови, обусловленной передозировкой, не реагировал на лечение кремом с фенитоином;

2A. Пациент, страдающий от алкогольной нейропатии, не реагировал на лечение кремом с фенитоином;

и

Группа С

1С. Пациент, страдающий от аутоиммунной полинейропатии, не реагировал на лечение кремом с фенитоином.

Случай 1. Диабетическая нейропатическая боль

69-летний мужчина, с 2007 г. страдавший от периферической нейропатической боли в передней части ступней обеих ног из-за сахарного диабета 2 типа. Он оценил свою среднюю боль значением 9 по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS). Его боль характеризовалась жжением, чувством электрических ударов, покалыванием, пощипыванием, аллодинией при мягком постукивании, а при рукопожатии наблюдалось онемение (болевая анестезия). Его особенно беспокоила аллодиния в левой ноге по ночам, и он оценил этот симптом значением 10 по NRS. Прегабалин 75 мг дважды в сутки не оказал какого-либо эффекта. Пациент использовал смешанный крем с 10% кетамина по массе (Keppel Hesselink JM & Kopsky DJ, 2013). В результате, аллодиния уменьшилась до 3 баллов по NRS. Уменьшение боли длилось 6 часов, после чего пациент проснулся и снова должен был применить кетаминовый крем. После нанесения крема с 5% фенитоина по массе крема в соответствии с изобретением пациент уже не чувствовал аллодинии в течение ночи (0 по NRS). Боль ослабла в течение 30 минут после нанесения, и эффект продолжался по меньшей мере 12 часов.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил по 0,5 FTU на переднюю часть каждой ступни при каждом нанесении, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,025 грамма до 0,03 грамма фенитоина натрия. Пациент наносил крем изобретения 2 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 3 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 2. Диабетическая нейропатическая боль

61-летний мужчина, с 2007 г. страдающий от сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза, получал лечение метформином 500 мг три раза в сутки и Thyrax, а также 1000 МЕ витамина D. Пациент испытывал боль в обеих ступнях, которую оценил в 8 баллов по NRS. Качество сна было очень сильно нарушено из-за нейропатической боли. Характерными особенностями нейропатической боли были жжение, чувство электрических ударов, ощущение пощипывания и покалывания.

Лечение начинали с 5% по массе фенитоинового крема в соответствии с изобретением, в результате чего впервые за многие годы ночная боль в ногах отсутствовала. Пациенту потребовалось наносить крем 3 раза за 24 часа для достижения достаточного обезболивания, и анальгезирующие эффекты начинались через 1 час после нанесения. Крем уменьшал болевые ощущения на 50% до среднего значения 4 по NRS. Уровень боли оставался стабильным в течение недель, и качество жизни значительно улучшилось.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил по 0,8 FTU на каждую ступню при каждом нанесении, т. е. в общей сложности от около 0,8 грамма до 1,0 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,04 грамма до 0,05 грамма фенитоина натрия. Пациент наносил крем изобретения 3 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 4 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 3. Нейропатическая боль, обусловленная CIAP

71-летний мужчина, с 2000 г. страдавший от боли, связанной с CIAP, в ступнях и ногах до коленей. Он оценивал боль значением 8 по NRS. Боль была охарактеризована как жжение, покалывание, онемение, гипестезия на прикосновение и касание острым предметом, а также аллодиния при мягком постукивании. Различение тепла и холода, а также ахиллов рефлекс были снижены; отсутствовала вибрационная чувствительность в обоих первых плюснефаланговых суставах. Перорально вводимые амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и трамадол вызвали слишком большое количество побочных эффектов, таких как седативный эффект, тревожность, нарушения сна и отек, чтобы их можно было принимать. При лечении кремом изобретения, содержащим 5% по массе фенитоина, в течение 30 минут

пациент испытал уменьшение боли приблизительно на 50%. После месячного использования крема, содержащего 5% по массе фенитоина, у пациента произошло глобальное снижение боли от 8 по 5 баллов по NRS. В частности, ощущение жжения снизилось с 8 до 4 баллов по NRS. Эффект снижения боли начинался через 10 минут после нанесения, и общая продолжительность действия составила 3,5 часа.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил по 3 FTU на обе ступни и ноги при каждом нанесении, т. е. от около 1,5 грамма до 1,8 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,075 грамма до 0,09 грамма фенитоина натрия. Пациент наносил крем изобретения 3–4 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 2,5 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 4. Комбинация CIAP и CIPN

71-летний мужчина, с 2008 г. страдавший от CIAP, которая усугубилась после химиотерапии (винкристин), причем химиотерапия проводилась для лечения неходжкинской лимфомы, диагностированной в 2010 г. Характеристики болей в ступнях и ногах были такими: пощипывания, покалывания, ощущения электрических ударов, жжение и спазмы в ногах, а также болевая анестезия. Пациент оценивал боль значением 8 по NRS. При лечении пациента были протестированы следующие составные кремы: баклофен 5% по массе, амитриптилин 5% по массе и клонидин 0,2% по массе крема ((Keppel Hesselink JM, *et al.*, 2014); (Kopsky DJ & Hesselink JM, 2012); (Kopsky DJ & Keppel Hesselink JM, 2013); (Kopsky DJ, *et al.*, 2012)). Однако ни один из этих кремов не смог полностью уменьшить боль, хотя у пациента возникала адекватная анальгезия. В 2013 г. был диагностирован рак предстательной железы, по поводу которого пациент прошел местную радиационную терапию и также получил антитестостероновое соединение леупрорелин (Eligard). Нейропатическая боль в правой ноге рецидивировала, и прописанные обезболивающие кремы потеряли большую часть своих обезболивающих эффектов. Однако применение крема, содержащего 5% по массе фенитоина, в соответствии с изобретением уменьшило пощипывающую, покалывающую и жгущую боль в течение 20 минут, а боль снизилась с 8 до 3 баллов

по NRS. Пациент также ощутил охлаждающий эффект крема, содержащего 5% по массе фенитоина, и продолжительность этого эффекта была больше продолжительности, наблюдаемой с другими обезболивающими кремами, т. е. эффект продолжался в течение по меньшей мере 5 часов. Качество сна пациента значительно улучшилось. Перед использованием крема, содержащего 5% по массе фенитоина в соответствии с изобретением, пациент оценил мешающее воздействие боли на сон в 6 баллов по NRS (0 — отсутствие мешающего воздействия, 10 — полное нарушение). После нанесения крема, содержащего 5% по массе фенитоина в соответствии с изобретением, пациент дал оценку 0 по NRS, т. е. его сон больше не нарушался.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил 0,8 FTU на правую ступню при каждом нанесении, т. е. от около 0,4 грамма до 0,5 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,02 грамма до 0,025 грамма фенитоина натрия. Пациент наносил крем изобретения 3 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 2 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 5. CIAP

74-летняя женщина, с 2006 г. страдавшая от боли, связанной с CIAP, в обеих ступнях. Она охарактеризовала боль как жжение, а также онемение в одной и той же области, и оценивала боль 6 баллами по NRS. Боль ухудшалась после ходьбы. Прегабалин имел слишком много побочных эффектов. Лечение пациентки амитриптилином 10% по массе, баклофеном 5% по массе и лидокаином 3% по массе в сочетании с изосорбидинитратом 0,4% по массе крема не давало существенного облегчения боли (от 6 до 5 баллов по NRS). Крем, содержащий 5% фенитоина по массе в соответствии с изобретением, снижал жгущую боль от 6 до 1 балла по NRS. В течение 10 минут после нанесения крема боль значительно уменьшилась, и продолжительность эффекта составила 5 часов. Пациентка наносила крем 3 раза в сутки. Из-за снижения боли ее настроение значительно улучшилось, и она снова запланировала отпуск.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациентка наносила по 1,4 FTU на обе ступни при каждом нанесении, т. е. от около 0,7 грамма до 0,8 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,035 грамма до 0,04 грамма фенитоина натрия. Пациентка наносила крем изобретения 3 раза в сутки. Пациентка наносила крем изобретения в течение 4 месяцев. Предполагается, что пациентка продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 6. Тригеминальная невралгия

86-летняя женщина годами страдала от тяжелой боли, обусловленной тройничным нервом, с ощущениями жжения и покалывания. Вмешательство с использованием гамма-ножа, габапентин, пластырь с 5% по массе лидокаина и дулоксетин не оказывали какого-либо эффекта. Клоназепам 0,5 мг 3 раза в сутки сделал жизнь пациентки приемлемой, хотя она оценивала боль вокруг глаза на 9 баллов по шкале NRS. Крем с 10% кетамина уменьшал некоторые острые характеристики боли, но его эффект был едва заметным. Однако через десять минут после нанесения крема, содержащего 10% по массе фенитоина в соответствии с изобретением, боль снизилась с 9 до 5 баллов по NRS. Пациентке приходилось часто наносить крем, поскольку обезболивающий эффект длился всего от одного до нескольких часов. После нанесения крема ощущения жжения и покалывания снижались с 9–10 до 6–7. Субъективное ощущение жесткости вокруг рта уменьшилось с 10 до 8. Пациентка продолжала использовать крем более года.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 10% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,6% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациентка наносила по 0,2 FTU на болезненное место при каждом нанесении, т. е. от около 0,1 грамма до 0,2 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,01 грамма до 0,02 грамма фенитоина натрия. Пациентка наносила крем изобретения 5–8 раз в сутки. Пациентка наносила крем изобретения в течение периода более года. Предполагается, что пациентка продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 7. Постгерпетическая невралгия

83-летний мужчина, в течение 2 лет страдающий от грудной постгерпетической невралгии, оценивал свою боль 7–8 баллами по NRS, причем в то же время он использовал прегабалин, 600 мг в сутки. Крем с лидокаином, пластырь с 8% капсаицина по массе и амитриптилин не оказывали влияния на боль. Одностороннее слепое лечение кремом с 10% по массе кетамина в сравнении с кремом с 10% по массе фенитоина в соответствии с изобретением продемонстрировало превосходство фенитоинового крема. Уменьшение боли на 50% возникало в течение 20 минут после нанесения и продолжалось в течение около 4–6 часов.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 10% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,6% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил всего 0,5 FTU на затронутые участки кожи при каждом нанесении, т. е. от около 0,25 грамма до 0,3 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,025 грамма до 0,03 грамма фенитоина натрия. Пациент наносил крем изобретения 3 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 4 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 8. CIPN

48-летний мужчина с острым лейкозом получал лечение митроксантроном и этопозидом в июле 2014 г. Химиотерапия вызвала ладонно-подошвенный синдром (покраснение и отек), а также нейропатическую боль в ступнях. Пациент описал свою боль как жжение, покалывание, пощипывание и оценил боль 8,5 баллами по шкале NRS в ноябре 2015 г. Физикальное обследование выявило гипестезию на булавочный укол и прикосновение, а также аллодинию. Боль диагностировали как нейропатическую боль, связанную с химиотерапией. Крем с 10% амитриптилина значительно уменьшал боль, баллы по NRS уменьшились с 8,5 до 0. Единственным недостатком крема с 10% амитриптилина было то, что нейропатическая боль возвращалась через 1–1,5 часа. В октябре 2016 г. пациент оценивал нейропатическую боль в 6 баллов по NRS и получал дополнительно крем с 5% фенитоина, что также привело к полному исчезновению нейропатической боли, но

на более длительный срок; 3,5 часа, а начало эффекта — через 15 минут после нанесения.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, децилолеат (19% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 4,5. Пациент наносил по 0,8 FTU на каждую ступню, т. е. в общей сложности от около 0,8 грамма до 1,0 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,04 грамма до 0,05 грамма фенитоина. Пациент наносил крем изобретения 3 раза в сутки. Пациент наносил крем изобретения в течение 1 месяцев. Предполагается, что пациент продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 9. CIPN

В мае 2016 г. 54-летняя женщина получила лечение химиотерапией (бортезомиб) по поводу амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL). Из-за нейропатической боли в обеих руках лечение пришлось остановить после 5 инъекций. Нейропатическая боль в руках уменьшилась, однако с мая 2016 г. у пациентки развилась нейропатическая боль в обеих ступнях. Она описывала боль как жжение, болезненный холод, покалывание, пощипывание. Для уменьшения боли пациентка ежедневно получала габапентин 2000 мг в сутки, оксикодон 20–30 мг в сутки, хотя в августе 2016 г. все равно оценила свою боль в 8 баллов по шкале NRS. Другие лекарственные средства, такие как амитриптилин и трамадол, не оказывали обезболивающего эффекта. У пациентки возникали трудности со сном из-за боли.

Физикальное обследование выявило гипестезию на булавочный укол и прикосновение, а также аллодинию. Восприятие тепла и холода было нарушено в ногах от ступней до лодыжек. Она не чувствовала вибраций от ступней до коленей. Ахилловы рефлексы отсутствовали.

Пробные нанесения обезболивающих кремов показали, что крем с 5% баклофена оказывал более выраженный обезболивающий эффект по сравнению с двумя другими составными анальгезирующиими кремами: крем с 0,2% клонидина и крем с 3% лидокаина в сочетании с изосорбидом динитратом 0,4%. Боль могла уменьшаться до 3 баллов по шкале NRS, хотя аллодиния все равно присутствовала. После нанесения крема с 10% аллодиния исчезла.

В сентябре 2016 г. пациентка получала крем с 5% фенитоина изобретения (приготовленный с фенитоином натрия), и ей было предложено сравнить уменьшение боли при использовании этого нового крема с кремом с 5% баклофена. До нанесения обоих кремов она оценивала боль в 7 баллов по шкале NRS. Время начала эффекта при использовании крема с 5% баклофена составило 20 минут, а для 5% фенитоинового крема — 30 минут. Пациентка оценила уменьшение боли в случае 5% баклофенового крема с 7 до 3 баллов по шкале NRS, а для 5% фенитоинового крема — с 7 до неожиданно низкого значения, т. е. 0 баллов по шкале NRS. Продолжительность действия 5% фенитоинового крема составила 4 часа. Через три недели она получила крем с 5% фенитоина (приготовленного с фенитоином), и наблюдались результаты в виде клинических полезных эффектов, сопоставимых с применением крема с 5% фенитоина натрия. Данный эффект позволил уменьшить прописаную дозу оксикодона с 20 мг до 10 мг в сутки, а габапентина — с 2000 мг до 1600 мг в сутки.

В октябре 2016 г. пациентка получила 10% фенитоиновый крем в соответствии с изобретением, чтобы проверить, приводит ли более высокая концентрация фенитоина к более выраженному эффекту. После нанесения 10% фенитоинового крема время начала анальгезии уменьшилось и стало неожиданно быстрым, так как всего за 10–15 минут наблюдалось снижение боли с 7 до 0 баллов по шкале NRS. Кроме этого, неожиданно увеличилась длительность действия, с 4 часов после нанесения 5% фенитоинового крема изобретения до 6 часов после нанесения 10% фенитоинового крема изобретения.

Первая фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, цетостеариловый спирт (6,9% по массе крема). Значение pH этой фармацевтической композиции составляло 11,3. Пациент наносил по 0,5 FTU на переднюю часть каждой ступни при каждом нанесении, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,025 грамма до 0,03 грамма фенитоина натрия. Пациентка наносила крем изобретения 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

Вторая фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 5% по массе фенитоина в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, децилолеат (19% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 4,5. Пациентка наносила по 0,5 FTU на каждую ступню, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема,

который, таким образом, содержал от около 0,025 грамма до 0,03 грамма фенитоина. Пациентка наносила крем изобретения 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

Третья примененная фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 10% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, децилолеат (18% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 3,9. Пациентка наносила по 0,5 FTU на каждую ступню, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,5 грамма до 0,6 грамма фенитоина. Пациентка наносила крем изобретения 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Предполагается, что пациентка продолжает использовать 10% фенитоиновый крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 10. Компрессионная нейропатия

71-летняя женщина с 1976 г. страдала от боли в передней части правой ступни из-за периферической компрессионной нейропатии (n. digitalis proprius). Несмотря на прием 30 мг нортриптилина на ночь, она оценивала боль в 9,5 баллов по шкале NRS. Характеристиками боли были жжение, болезненный холод и онемение в той же области.

В ходе физикального осмотра была выявлена гипестезия на прикосновение и булавочный укол. Эхографическое исследование показало выпячивание жира из жировых камер под плюсневыми суставами в 3-ем межпальцевом промежутке в положении стоя, что создавало давление на нерв n. digitalis proprius. На эхографии n. digitalis proprius был умеренно утолщен (3,4 мм).

Терапевтическая фаза: после нанесения 10% фенитоинового крема начало обезболивающего эффекта отмечено через 10 минут, f боль уменьшилась с 9,5 до 6,5 баллов по шкале NRS, при этом продолжительность обезболивающего эффекта составила 3 часа. Пациентка сообщила, что испытывает снижение боли на 35%.

Затем пациентка получила тубу с 20% фенитоиновым кремом. После нанесения этого крема боль снизилась с 9,5 до 4,5 баллов по шкале NRS. Пациентка сообщила, что испытывает снижение боли на 55%. Продолжительность обезболивания составила 4,5 часа. Пациентка ежедневно наносит 20% крем 3 раза в сутки и не испытывает побочных эффектов.

Пациентка сообщила авторам изобретения, что продолжительность обезболивающего эффекта после нанесения 20% фенитоинового крема составила

6 часов, а не 3,5 часа после нанесения 10% фенитоинового крема. Пациентка продолжила наносить 20% фенитоиновый крем 4 раза в сутки, чтобы охватить период 24 часа, не испытывая побочных эффектов.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 20% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, децилолеат (20% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 5,0. Пациентка наносила по 1 FTU на переднюю часть правой ступни при каждом нанесении, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема, который содержал от около 0,1 грамма до 0,12 грамма фенитоина. Пациентка наносила крем изобретения 4 раза в сутки. Пациентка наносила крем изобретения в течение 2 месяцев. Предполагается, что пациентка продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

Случай 11. Диабетическая нейропатическая боль

60-летняя женщина, с 2012 г. страдавшая от нейропатической боли в передней части ступней обеих ног из-за сахарного диабета II типа. Пациентка оценила боль в 10 баллов по шкале NRS и описала боль следующими характеристиками: жжение, электрические удары, пощипывание, покалывание, зуд и онемение в той же области.

Физикальное обследование выявило гипестезию на прикосновение и булавочные уколы, аллодинию на мягкое постукивание, нарушение восприятия тепла и холода в передних частях ступней обеих ног и отсутствие ахилловых рефлексов.

В скрининговом анкетировании DN-4 пациентка оценила нейропатическую боль в 9 баллов из 10.

Прием ранее использовавшегося анальгетика дулоксетина был прекращен из-за отсутствия эффекта и побочных эффектов: пациентка набрала 30 кг. Другим применяемым в данный момент препаратом является метформин 850 мг один раз в сутки.

В одни сутки проводили односторонний слепой тест ответа, сравнивая два активных крема: на левой ступне 5% баклофеновый крем, а на правой ступне 5% фенитоиновый крем. Пациентка ощутила уменьшение боли в правой ступне (фенитоин 5%), но не ощутила уменьшения боли в левой ступне (после нанесения 5% баклофенового крема). Таким образом, для дальнейшего последующего использования был прописан 5% фенитоиновый крем, который уменьшил боль с 10

до 6 баллов по шкале NRS, с началом воздействия через 15 минут и продолжительностью обезболивающего эффекта 4 часа. Пациентка наносила 5% фенитоиновый крем 3–4 раза в сутки, не испытывая побочных эффектов.

Примерно через девять месяцев с момента первого описанного выше одностороннего слепого теста ответа пациентка получила 10% фенитоиновый крема. Приблизительно через шесть недель пациентка сообщила, чувствует себя очень хорошо. Интенсивность боли снизилась с 10 до 2 баллов по шкале NRS при длительности 6 часов, и пациентка в настоящее время применяет крем 3 раза в сутки. Время начала действия осталось на значении 15 минут. Таким образом, в данном случае наблюдается очевидный дозозависимый эффект, говорящий в пользу 10% фенитоинового крема, как в отношении уменьшения боли, так и в отношении продолжительности анальгезии.

Случай 12. Исследование единичного случая SFN

В контексте клинического одностороннего слепого исследования с N = 1 описан следующий случай.

77-летняя женщина с 2012 г. страдала от боли, связанной с SFN, которую диагностировал невролог. Пациентка испытывала жгущую боль только по ночам в обеих ногах и оценивала боль в 6 баллов по шкале NRS. В этой же области присутствовало онемение. Физикальное обследование выявило уменьшение вибрационного ощущения на коленях и отсутствие вибрационного ощущения на лодыжках и плюсневых суставах; ахилловы рефлексы отсутствовали, а коленные рефлексы ослабли; различение тепла/холода отсутствовало в области до 10 см ниже колен; на коленях имелась гипестезия к булавочным уколам и прикосновениям до 20 см ниже колен. Пациентка прекратила прием прегабалина из-за слишком большого количества побочных эффектов.

Затем она начала наносить 10% фенитоиновый крем перед отходом ко сну. Пациентка сообщила, что применение 10% фенитоинового крема часто приводило к уменьшению боли на 50%, с 6 до 3 баллов по шкале NRS, в течение 10 минут после нанесения, с длительностью эффекта около 3,5 часов. Пациентка приходилось наносить 10% фенитоиновый крем еще раз в течение ночи из-за краткой продолжительности эффекта.

Для получения более согласованной картины в отношении пациентки проводили одностороннее слепое единичное исследование, начинающееся с 0 суток. Жгущая боль в то время присутствовала только по ночам. В рамках этого

одностороннего слепого исследования сравнили четыре различные дозы фенитоина: 5%, 10%, 15%, 20% и крем-плацебо, поставляемые в тубах с номерами 4, 1, 2, 5 и 3 соответственно. Пациентку попросили оценить боль по шкале NRS и мешающее воздействие боли на сон (0 — отсутствие мешающего воздействия, 10 — полное нарушение), которое является частью краткого опросника оценки боли. Пациентке было предписано наносить крем из тестовых туб перед отходом ко сну, когда боли еще не было. В каждые из трех последовательных суток она наносила крем из одной и той же тестовой тубы, начиная с номера 1 и заканчивая номером 5. Общая продолжительность исследования составила 15 суток. Пациентке предоставили заведомо эффективную терапию, тубу, содержащую 10% фенитоиновый крем, об эффекте которого она уже знала. Использовали следующий порядок кремов с фенитоином и плацебо: 10%, 15%, плацебо, 5% и 20%.

Таблица 1

Крем	**Боль по NRS (в 3:00)**	**Мешающее воздействие боли на сон по шкале NRS**	**Дополнительное нанесение в 3:00**
Перед нанесением	5	5	
Плацебо	5	5	да
5%	4	4	да
10%	5	5	да
15%	5	5	да
20%	3,5	1,5	нет

В первую ночь без нанесения 10% фенитоинового крема пациентка оценила боль и мешающее воздействие боли на сон в 5 баллов по шкале NRS. Все последующие ночи она наносила крем приблизительно в 23:30. В 3:00 она всегда просыпалась от боли и/или должна была сходить в туалет. В это время она наблюдала за интенсивностью боли, ее мешающим воздействием на сон и записывала свои наблюдения. После нанесения плацебо, 5%, 10% и 15% крема пациентке потребовалось нанести заведомо эффективный 10% фенитоиновый крем в 3:00 (см. таблицу 1).

После нанесения 20% фенитоинового крема пациентка в 3:00 оценивала боль в 3,5 балла по шкале NRS, а мешающее воздействие боли на сон очевидно снизилось

до 1,5 балла по шкале NRS. Пациентке не нужно было наносить заведомо эффективный 10% фенитоиновый крем в 3:00 после нанесения 20% фенитоинового крема. Она отметила, что продолжительность анальгезии после нанесения 20% фенитоинового крема составила около 7 часов.

Таким образом, одностороннее слепое единичное исследование показало, что применение 20% фенитоинового крема привело к наибольшей продолжительности анальгезии (7 часов) и наименьшему мешающему воздействию на сон.

В последующем новом открытом исследовании пациентка получила тубы с 10%, 15% и 20% кремом, чтобы исследовать эффект при нанесении 10% фенитоинового крема на одну ногу и 15% или 20% крема на другую ногу. Пациентка сравнила эффекты разных кремов, зная, что она использует. На 77 сутки она сообщила о том, что между 10% и 15% фенитоиновым кремом нет явного различия по эффекту.

Далее она сравнивала 10% и 20% фенитоиновые кремы, наносимые на разные ступни. Пациентка сообщила о явном различии в пользу 20% фенитоинового крема. Затем она решила наносить 20% фенитоиновый крем в течение последующих суток и явно не нуждалась в использовании заведомо эффективного крема. Пациентка не сообщала о каких-либо побочных эффектах после нанесения всех кремов.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 20% по массе фенитоина натрия в креме для местного применения, дополнительно содержала вещество, усиливающее проникновение в кожу, децилолеат (20% по массе крема). Значение pH фармацевтической композиции составляло 5,0. Пациентка наносила по 0,5 FTU на переднюю часть каждой ступни при каждом нанесении, т. е. в общей сложности от около 0,5 грамма до 0,6 грамма крема, который, таким образом, содержал от около 0,1 грамма до 0,12 грамма фенитоина. Пациентка наносила крем изобретения один раз в сутки. Пациентка наносила крем изобретения в течение 2 месяцев. Предполагается, что пациентка продолжает использовать крем изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни.

ПРИМЕР. Фармацевтические композиции изобретения без вещества, усиливающего проникновение в кожу

Результативность и эффективность лечения периферической нейропатической боли были продемонстрированы для двух фармацевтических композиций изобретения, причем указанные две композиции не содержат какого-либо вещества, усиливающего проникновение в кожу. Приготовление и клинические эффекты двух

композиций: 10% фенитоина по массе фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в вазелине и 10% фенитоина по массе фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в карбомерном геле.

Для приготовления 100 грамм 10% фенитоиновой композиции в вазелине (таблица 14): добавить 10 г порошка фенитоина к 30 г вазелина и перемешать. Нагреть смесь до температуры плавления вазелина (приблизительно 50 °C) для облегчения смешивания. Перемешивать до тех пор, пока не исчезнут зерна. Концентрация фенитоина в однородной пасте после первого цикла смешивания составляет 40% фенитоина по массе композиции. Затем необходимо добавить еще 70 г вазелина, нагреть до температуры плавления и снова перемешать до получения однородного вещества. После этого веществу дают остыть при перемешивании. В результате, была обеспечена однородная белая композиция с хорошими характеристиками намазывания, которая вызывает желаемые клинические эффекты, описанные ниже для случая 13.

Для приготовления 10% фенитоинового геля (таблица 15) авторы изобретения использовали следующий протокол получения фармацевтической композиции изобретения без вещества, усиливающего проникновение в кожу: смешать в одном сосуде карбомер 974P, эдетат динатрия и трометамол (порошковая смесь). Смешать в другом сосуде очищенную воду с пропиленгликолем. Диспергировать порошковую смесь в жидкой смеси очищенной воды и пропиленгликоля. Дать 15 минут на набухание. Добавить порошок фенитоина. Перемешать все ингредиенты.

Случай 13. CIAP

73-летний мужчина страдал от CIAP и жаловался на жгущие боли в нижней части ног, особенно в ступнях. Средняя оценка боли, характеризующейся жжением и покалыванием, составила от 7 до 8 баллов по шкале NRS. Боль обострялась, когда пациент сидел и лежал в постели.

Во время консультации он испытывал жгущие боли в ногах и оценивал их в 3 балла по шкале NRS. Проводили единичный односторонний слепой тест ответа на плацебо. На правую ступню наносили крем-плацебо (1 FTU), а на левую ступню наносили 10% фенитоин в вазелине (1 FTU), как описано выше (таблица 14). Врач дал пациенту следующую информацию: «*Одна композиция для местного применения может помочь уменьшить ваши страдания, при этом механизм ее действия неизвестен. Другая композиция для местного применения, которую я хочу*

предложить вам проверить на другой ступне, имеет более понятный механизм действия. Через 30 минут я вернусь для оценки эффекта обеих композиций для местного применения».

Через 2 минуты был замечен обезболивающий эффект 10% фенитоина в вазелине. Пациент оценил боль в левой ступне в 0,5 балла по шкале NRS, тогда как в правой ступне (плацебо) — в 2,5 балла по шкале NRS. Очевидно, что 10% фенитоин в вазелине показала более выраженное уменьшение боли на 2,5 балла по шкале NRS по сравнению с плацебо, которое приводило к уменьшению боли лишь на 0,5 балла по шкале NRS. Далее на правую ступню (на которую в предыдущем тесте ответа наносили плацебо) наносили 10% фенитоиновый крем в соответствии с изобретением, указанный в таблице 6. В течение 2 минут появилось заметное уменьшение боли, и при появлении врача через 20 минут пациент сообщил о снижении боли на 2,5 балла по NRS. Очевидно, что 10% фенитоин в вазелине и 10% фенитоиновый крем с усилителем проникновения имели сопоставимые эффекты в отношении начала действия и одинаковый обезболивающий эффект. Продолжительность обезболивающего эффекта для обеих композиций также была сопоставимой: от 5 до 6 часов.

Фармацевтическая композиция изобретения, содержащая 10% по массе фенитоина в вазелине, не содержала каких-либо веществ, усиливающих проникновение в кожу. Пациент наносил по 2 FTU на обе ступни при каждом нанесении, т. е. от около 1 грамма до 1,2 грамма местного анальгетика, который содержал от около 0,1 грамма до 0,12 грамма фенитоина. Предполагается, что пациент продолжает использовать обезболивающую композицию изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни, с инструкцией наносить обезболивающее средство местного применения до 4 раз в сутки.

Эти результаты показывают, что наличие любого вещества, усиливающего проникновение в кожу, в фармацевтической композиции изобретения не является обязательным требованием для того, чтобы указанная фармацевтическая композиция индуцировала благоприятный эффект у пациента в плане уменьшения периферической нейропатической боли.

Случай 14. CIPN

72-летний мужчина с июня 2017 г. страдал от CIPN с нейропатической болью в обеих ногах, которая была обусловлена терапией карциномы толстой кишки оксалиплатином. Пациент оценивал боль в 8 баллов по шкале NRS, и боль была

охарактеризована как электрические удары, покалывания, пощипывания и онемение в той же области. Физикальное обследование выявило отсутствие вибрационных ощущений вплоть до коленей, отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, гипестезию на булавочные уколы и аллодинию в обеих ступнях. Кроме того, в обеих ступнях было нарушено различение тепла и холода.

Проводили единичный односторонний слепой тест ответа на плацебо. На левую ступню наносили крем-плацебо (1 FTU), а на правую ступню наносили 10% фенитоиновый гель (1 FTU). 10% фенитоиновый гель представлял собой гель, описанный выше в настоящем документе (таблица 15). Врач дал пациенту следующую инструкцию: «*Одна композиция для местного применения может помочь уменьшить ваши страдания, при этом механизм ее действия неизвестен. Другая композиция для местного применения, которую я хочу предложить вам проверить на другой ступне, имеет более понятный механизм действия. Через 30 минут я вернусь для оценки эффекта обеих композиций для местного применения*».

Через 15 минут был замечен обезболивающий эффект 10% фенитоинового геля. Боль в области, на которую нанесли 10% фенитоиновый гель, снижалась с 8 до 5,5 баллов по шкале NRS, а боль в области, на которую нанесли крем-плацебо, снижалась с 8 до 7 баллов по шкале NRS. Таким образом, 10% фенитоиновый гель явно привел к уменьшению нейропатической боли.

Эти результаты показывают, что наличие любого вещества, усиливающего проникновение в кожу, в фармацевтической композиции изобретения не является обязательным требованием для того, чтобы указанная фармацевтическая композиция индуцировала благоприятный эффект у пациента в плане уменьшения периферической нейропатической боли.

Фармацевтическую композицию изобретения, содержащую 10% по массе фенитоина в геле местного применения, пациент наносил в количестве 2 FTU на обе ступни во время каждого применения, т. е. от около 1 грамма до 1,2 грамма геля таким образом содержащего от около 0,1 грамма до 0,12 грамма фенитоина. Предполагается, что пациент продолжает использовать гель изобретения в течение жизни, т. е. в течение оставшейся части своей жизни, с инструкцией наносить обезболивающее средство местного применения до 6 раз в сутки.

Случай 15. Эффективность 20% и 30% фенитоинового крема при диабетической нейропатической боли

58-летняя женщина, страдающая сахарным диабетом 1 типа, получала лечение инсулином, левотироксином, глимепиридом, метформином, эналаприлом, розувастатином и, в качестве анальгетиков, пароксетином 60 мг и габапентином 1200 мг в сутки. Ранее пациентка относительно хорошо реагировала на различные кремы для местного применения, такие как амитриптилин 10%, кетамин 10% и габапентин 10%, хотя через несколько лет обезболивающий ответ уменьшился. На момент поступления в клинику пациентка получала 10% кетаминовый крем, поскольку она очень сильно страдала от аллодинии, а 10% кетаминовый крем, казалось, был способен уменьшить этот симптом. Однако боль медленно возвращалась к исходной оценке от 7 до 8 баллов по шкале NRS, и пациентка спросила, есть ли новый обезболивающий крем, который мог бы ей помочь.

Пациентка получила одинаковое количество (например, с кончик пальца: 0,5 грамма) крема-плацебо и 10% фенитоинового крема в соответствии с изобретением для нанесения в данном случае на правую и левую ступню соответственно, а затем 30% фенитоиновый крем изобретения на правую ступню (ступню, обработанную плацебо до изменения схемы).

Перед нанесением кремов была дана следующая инструкция: «*Я хочу предложить вам протестировать на болевых зонах 2 крема, которые, по моему мнению, могут помочь уменьшить ваши страдания, при этом механизм действия одного крема неизвестен. Механизм действия другого крема более понятен, хотя могут возникать побочные эффекты. Не позднее, чем через 30 минут вы сообщите нам, есть ли различие в оценке боли по шкале NRS, и ваша оценка поможет понять, какой крем подойдет вам лучше всего*».

После нанесения обоих кремов пациентка сообщила, что в течение 10 минут различие для области, на которую было нанесен крем-плацебо, составила всего 1,5 балла по NRS, и она не смогла точно описать это различие. В ноге стало ощущаться потепление, и, следовательно, боль немного уменьшилась. У пациентки не было никакого снижения боли в области, на которую наносили 10% фенитоиновый крем изобретения, так что можно сделать вывод, что она не отвечала на лечение.

В дальнейшем было выполнено перекрестное нанесение 30% фенитоинового крема изобретения на ступню с плацебо, и в течение 5 минут пациентка сообщила о первоначальном снижении боли с 6,5 до 3,5 баллов по шкале NRS, что в конечном итоге привело к снижению до 1–1,5 балла по шкале NRS. Затем при последующем лечении пациентка перешла с 30% фенитоинового крема в соответствии с

изобретением на применение 20% фенитоинового крема настоящего изобретения. Через 2 недели она сообщила врачу, что боль после нанесения 20% фенитоинового крема в соответствии с изобретением последовательно уменьшилась до 1–1,5 балла. Таким образом, можно сделать вывод, что в данном случае 20% фенитоиновый крем изобретения был столь же эффективен, что и 30% фенитоиновый крем изобретения, если рассматривать обезболивающий эффект у пациентки.

Примеры композиций в соответствии с изобретением

Таблица 2. **Крем с 5% фенитоина натрия по массе (100 грамм)**	
Фенитоин натрия	5 г
Вазелиновое масло	5,7 г
Белый вазелин	14,3 г
Цетеарет-20	1,7 г
Цетостеариловый спирт	6,9 г
Дигидрофосфат натрия безводный	0,3 г
Кислота аскорбиновая 1,5%	0,15 г
Гидроксид натрия	0,05 г
Вода очищенная	65,9 г: доведение до 100 грамм
pH = 11,3	

Таблица 3. **Крем с 10% фенитоина натрия по массе (100 грамм)**	
Фенитоин натрия	10 г
Вазелиновое масло	5,4 г
Белый вазелин	13,5 г
Цетеарет-20	1,6 г

Цетостеариловый спирт	6,6 г
Дигидрофосфат натрия безводный	0,3 г
Кислота аскорбиновая 1,5%	0,15 г
Гидроксид натрия	0,05 г
Вода очищенная	62,4 г: доведение до 100 грамм
pH = 11,3	

Таблица 4. **Крем с 5% фенитоина натрия по массе (100 грамм)**	
Фенитоин натрия	5 г
Эмульгаторы на основе воска цетомакрогола	14,2 г
Децилолеат	19 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	3,8 г
Кислота аскорбиновая	0,18 г
Вода очищенная	57,82 г / доведение до 100 г
pH = 11,3	

Таблица 5. Крем с 5% фенитоина по массе (100 грамм)	
Фенитоин	5 г
Эмульгаторы на основе воска цетомакрогола	14,2 г
Децилолеат	19 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	3,8 г
Кислота аскорбиновая	0,18 г
Вода очищенная	57,82 г / доведение до 100 г

pH = 4,5	

Таблица 6. **Крем с 10% фенитоина по массе (100 грамм)**	
Фенитоин	10 г
Эмульгаторы на основе воска цетомакрогола	13,5 г
Децилолеат	18 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	3,6 г
Кислота аскорбиновая	0,17 г
Вода очищенная	55,73 г / доведение до 100 г
pH = 3,9	

Таблица 7. **Крем с 5% фенитоина натрия по массе (100 грамм)**	
Фенитоин натрия	5 г
Эмульгаторы на основе воска цетомакрогола	14,3 г
Децилолеат	19 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	3,8 г
Кислота аскорбиновая	0,2 г
Лимонная кислота, моногидрат	0,128
Вода очищенная	57,572 г / доведение до 100 г
pH = 6,2	

Таблица 8. **Крем с 20% фенитоина по массе (100 грамм)**	
Фенитоин	20 г
Эмульгаторы на основе воска цетомакрогола	12 г
Децилолеат	16 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	3,2 г
Кислота аскорбиновая	0,2 г
Вода очищенная	48,6 г / доведение до 100 г
pH = 5,0	

Таблица 9. **Крем с 30% фенитоина по массе (100 грамм)**	
Фенитоин	30 г
Цетеариловый спирт	8,4 г
Цетеарет-20	2,1 г
Децилолеат	14 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	2,8 г
Кислота аскорбиновая	0,2 г
Вода очищенная	42,5 г / доведение до 100 г
pH = 5,16	

Таблица 10. **Крем с 10% фенитоина по массе (100 грамм)**	
Фенитоин	10 г
Цетеариловый спирт	8,4 г

Цетеарет-20	2,1 г
Децилолеат	14 г
Сорбит кристаллизуемый 70%	2,8 г
Кислота аскорбиновая	0,2 г
SLM 2026, содержащий: воду, каприловый/каприновый триглицерид, гидрогенизированный фосфатидилхолин, пентиленгликоль, глицерин, масло каритэ, сквалан, церамид NP	20 г
Вода очищенная	42,5 г / доведение до 100 г
pH = 5,35	

Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, три соединения из вышеуказанных кремов изобретения из таблиц 2–10, которые имеют липофильный характер и таким образом облегчают проникновение липофильного фенитоина в различные участки эпидермиса в соответствии с изобретением, представляют собой: эмульгаторы на основе воска цетомакрогола, вазелиновое масло, белый вазелин.

Пример: фенитоиновый крем и крем с фенитоином натрия для лечения 68 пациентов, страдающих нейропатической болью

Нейропатическая боль является инвалидизирующей и, как правило, трудно поддается лечению. Руководящие принципы лечения нейропатической боли предусматривают лишь ограниченное число терапевтических средств, и их количество, необходимое при большинстве вмешательств, является неутешительным — от 6 до 10, и это указывает на то, что многие пациенты по-прежнему страдают от боли даже после назначения разнообразных анальгетиков, которые доступны в настоящее время. Более половины пациентов, получающих лечение в настоящее время, прекращают прием препаратов от нейропатической боли в течение одного года, вероятнее всего, из-за побочных эффектов и/или неутешительных клинических результатов. К настоящему времени для лечения

нейропатической боли зарегистрированы только пластырь с 5% лидокаином и пластырь с 8% капсаицином. Однако каждые три месяца 8% капсаициновый пластырь приходится наносить в амбулаторной клинике, а 5% лидокаиновый пластырь сложен в обращении, особенно при нанесении на ступни у пожилых пациентов.

В течение 3-летнего периода авторы изобретения собирали подробную клиническую информацию о пациентах, страдающих нейропатической болью и получавших лечение фармацевтической композицией изобретения на регулярной основе. Ниже представлены клинические данные, относящиеся к когорте получавших лечение пациентов, которая состоит из 68 пациентов, они получали лечение кремом, содержащим 5% фенитоина от общей массы крема («фенитоин 5%», «фенитоин натрия 5%»), и/или кремом, содержащим 10% фенитоина от общей массы крема («фенитоин 10%», «фенитоин натрия 10%»)

Материалы и способы

Данные по 68 пациентам, использующих вышеупомянутый 5% фенитоиновый крем или 10% фенитоиновый крем, собирали в течение 44 месяцев. Интенсивность боли измеряли по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS). Для получения социально-демографических данных, диагнозов и характеристик боли использовали описательную статистику. Для определения характеристик боли использовали скрининговый инструмент для нейропатической боли (DN-4: Douleur Neuropathique, 4 вопроса). Предтестовые/апостериорные сравнения для каждого протокола выполняли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона. Вычисляли число пациентов, которые достигали критериев минимальной эффективности (MEC) обезболивающего действия относительно базового уровня на 30% (умеренный полезный эффект: MEC30) и на 50% (существенный полезный эффект: MEC50), с измерением баллами по шкале NRS. С помощью независимого t-критерия анализировали различия между 2 разными группами (получавшими фенитоин 10% и фенитоин 5%). Статистический анализ проводили в SPSS 22 (SPSS Inc., г. Чикаго, штат Иллинойс, США). Для раннего выявления отвечающих на лечение пациентов авторы изобретения разработали односторонний слепой тест на ответ. Этот односторонний слепой тест на ответ был прост и занимал всего минуту. Во-первых, была задокументирована исходная боль по NRS в 2 областях (например, на обеих ступнях). Затем пациенты должны бы наносить одинаковое количество крема-плацебо и активного крема на 2 различные области разными руками во избежание

загрязнения. Если у пациента наблюдалось минимальное уменьшение боли в 2 балла NRS различия между активным кремом и кремом-плацебо в течение 30 минут, пациента определяли как отвечающего на лечение 10% фенитоиновым кремом. У подгруппы из 16 пациентов собирали плазму для определения содержания фенотоина. Кровь брали приблизительно в срок T-max, через 1–3 часа после нанесения крема.

Результаты

В период с января 2014 г. по октябрь 2017 г. пациенты получали лечение кремом с фенитоином натрия 5%, фенитоином натрия 10%, фенитоином 5%, фенитоином 10%. Всего было проведено лечение 63 пациентов, результаты лечения подробно описаны. Большинству пациентов невролог поставил диагноз хронической боли из-за периферической нейропатии. Тридцать два пациента были мужчинами (50,8%), а 31 (49,2%) — женщинами. Возраст пациентов находился в диапазоне от 43 до 89 лет, при среднем возрасте 68,0 лет (стд. откл: 10,5). В таблице 11 приведены диагнозы пациентов, получавших 5% фенитоиновый крем или 10% фенитоиновый крем. Семь пациентов использовали крем с 5% фенитоина (натрия), и 56 пациентов использовали крем с 10% фенитоина (натрия).

У большинства пациентов проводили открытый или односторонний слепой тест ответа. На сегодняшнее время пациенты, описанные в этой когорте, получают лечение в течение периода от нескольких недель до 34 месяцев, почти во всех случаях без каких-либо побочных эффектов.

Пациенты, имеющие определенные характеристики нейропатической боли согласно DN-4, представлены в таблице 12. Сорок четыре (70%) пациента имели 3 или более характеристики нейропатической боли.

В таблице 13 приведены различные параметры, относящиеся к нанесению фенитоинового крема.

Таблица 11. Диагнозы пациентов с нейропатической болью

Диагноз	**Фенитоин 5% N (%)**	**Фенитоин 10% N (%)**
Всего пациентов	7 (100)	56 (100)
Полинейропатия, обусловленная диабетом II типа	2 (28,6)	8 (14,3)

Хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия	4 (57,1)	11 (19,6)
Периферическая нейропатия e.c.i.	1 (14,3)	9 (16,1)
Мелковолоконная нейропатия		8 (14,3)
Полинейропатия, индуцированной химиотерапией		6 (10,7)
Постгерпетическая невралгия		6 (10,7)
Периферическая нейропатия из-за болезни Лайма		1 (1,8)
Тригеминальная невралгия		1 (1,8)
Парастетическая мералгия		1 (1,8)
Посттоксическая аксональная полинейропатия		1 (1,8)
Травматическая нейропатия		1 (1,8)
Радикулопатия		1 (1,8)
Компрессионная нейропатия		1 (1,8)
Плексопатия		1 (1,8)

Таблица 12. Характеристики боли при нейропатической боли		
Характеристики боли	**Фенитоин 5% N (%)**	**Фенитоин 10% N (%)**
Жжение	7 (100)	47 (83,9)
Болезненный холод	1 (14,3)	12 (21,4)
Электрические удары	2 (28,6)	15 (26,8)
Пощипывания	6 (85,7)	35 (62,5)
Покалывание	5 (71,4)	39 (69,6)
Зуд	1 (14,3)	9 (16,1)
Аллодиния	2 (28,6)	21 (37,5)
Спазмы	0 (0)	5 (8,9)

Таблица 13. Применение и характеристики эффекта фенитоинового крема		
Характеристики применения и эффект	**Фенитоин 5%, среднее значение (стд. откл) [диапазон]**	**Фенитоин 10%, среднее значение (стд. откл) [диапазон]**
Время ежедневного	2,5 (0,9) [1,0–3,5]	2,3 (1,3) [0,1–7,0]

нанесения		
Грамм на нанесение	0,8 (0,3) [0,6–1,2]	0,9 (0,9) [0,2–6,7]
Грамм ежедневного применения	1,8 (0,6) [0,9–2,4]	1,8 (1,4) [0,1–6,7]
Начало действия (минуты)	18,0 (19,3) [3–60]	15,7 (14,3) [2–60]
Продолжительность эффекта (часы)	5,4 (2,2) [3,5–10]	8,7 (10,0) [1–70]
Продолжительность применения (месяцы)	3,3 (2,7) [1–9]	3,0 (4,9) [1–36]
	N (%)	N (%)
30% снижение боли по NRS	7 (100)	51 (91,1)
50% снижение боли по NRS	5 (71,4)	40 (71,4)

Среднее начало действия (начало ощутимого облегчения боли) после нанесения составляло около 15 минут как для 5% фенитоинового крема, так и для 10% фенитоинового крема. Средняя продолжительность анальгезии составила почти 5 часов для 5% фенитоинового крема, в то время пациенты, получавшие 10% фенитоиновый крем, сообщали о средней продолжительности существенной анальгезии, составляющей почти 9 часов. Различие 3,3 часа между 2 группами не было достоверным ($t(59) = 0,9$, $p = 0,4$), по данным независимого t-критерия.

Только 2 пациента сообщили о местных побочных эффектах: кратковременное усугубление ощущения жжения, а у одного пациента — красные папулы после нанесения 10% фенитоинового крема, но не после нанесения в данном случае 5% фенитоинового крема. Эти побочные эффекты были временными и исчезли после прекращения лечения.

Образцы плазмы отбирали после нескольких суток нанесения 10% фенитоинового крема у 16 пациентов.

Уровни фенитоина в плазме измеряли после нанесения 10% фенитоинового крема у 16 пациентов. Большинство пациентов применяли крем с фенитоином в течение 1–2 недель для достижения стабильного среднего количества суток нанесения (стд. откл), [диапазон]: 14 (25,1), [1–104]. Среднее значение (стд. откл), [диапазон] для суточного ежедневного количества 10% фенитоинового крема

составило 1,4 грамма (1,5) [0,3–6,7]. Забор плазмы проводили, как правило, через 1,5–3 часа после последнего нанесения крема со средней продолжительностью в часах (стд. откл), [диапазон]: 2,3 (1,8), [0,5–8,5]. Неожиданно фенитоин не обнаруживался в плазме (ниже предела обнаружения), даже после нанесения в одном случае 6,7 грамма 10% фенитоинового крема. Таким образом, композицию изобретения можно охарактеризовать как эпидермальную композицию.

Данные пациентов показывают, что фенитоиновый крем полезен при лечении нейропатической боли. Быстрое начало действия фенитоинового крема позволяет дифференцировать пациентов, реагирующих и не реагирующих на лечение («стратификация»), с помощью одностороннего слепого теста ответа с использованием крема-плацебо и активного крема, содержащего фенитоин или фенитоин натрия, которые наносили на два разных участка кожи. Преимущество данного способа заключается в том, что активный обезболивающий крем изобретения, содержащий фенитоин или фенитоин натрия, наносят только пациентам, реагирующим на лечение, и, таким образом, этот способ обеспечивает преимущество индивидуализации терапии с ориентацией на каждого конкретного пациента. Более того, такое целевое назначение лечения снижает вероятность того, что пациенты в итоге окажутся не реагирующими на крем после первоначального ответа по типу плацебо в течение нескольких недель. У большинства пероральных препаратов от нейропатических болей до начала действия проходит от нескольких суток до нескольких недель, следовательно, для начала действия необходимо намного больше времени, чем время, которое наблюдалось для фенитоинового крема изобретения. Как 8% капсаициновый пластырь, так и пероральный прегабалин имеют медианное начало действия (≥ 30% снижение боли), составляющее 7,5 суток и 36 суток соответственно. В другом исследовании показано, что прегабалин продемонстрировал значительное снижение боли на 2 сутки. Гастроретентивный габапентин продемонстрировал значительно большее обезболивающее действие также на 2 сутки по сравнению с плацебо. В случае пластыря с 5% лидокаином отмечено, что начало действия проявлялось в течение 4 часов. Таким образом, начало действия, составляющее в среднем 15 минут, является очень быстрым по сравнению с доступными в настоящее время способами лечения. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, быстрое начало действия фармацевтической композиции изобретения может быть связано с действием фенитоина на нервные окончания в эпидермисе, а также с возможным воздействием на кератиноциты и

иммунокомпетентные клетки, которые, как известно, вступают в перекрестные взаимодействия с нервными окончаниями и ноцирецепторами.

Процентная доля пациентов, у которых возникало ослабление боли по меньшей мере на 50% по NRS, составляет около 65%.

Средняя продолжительность обезболивающего эффекта 10% фенитоина составляет более 8 часов, что соответствует среднему ежедневному нанесению 2,3 раза. Таким образом, пациенты могут наносить крем изобретения утром и вечером и при необходимости также в полдень, чтобы охватить весь день.

Сообщений о системных неблагоприятных эффектах не поступало. Этот результат согласуется с тем фактом, что уровень фенитоина в плазме был ниже предела обнаружения у 16 пациентов из пула пациентов, получавших фармацевтическую композицию изобретения. Только 2 пациента сообщили о местных нежелательных явлениях: кратковременное усугубление ощущения жжения, а у одного пациента — красные папулы после нанесения 10% фенитоинового крема, но не после нанесения в данном случае 5% фенитоинового крема изобретения. Эти нежелательные явления были временными и исчезли после прекращения лечения.

Фенитоиновый крем изобретения является безопасным и эффективным в когорте из 63 пациентов, страдающих нейропатической болью. Поскольку большинство пациентов ранее не реагировали или частично реагировали на обезболивающие средства, описанные в Руководящих принципах, данные показывают, что крем изобретения является результативным и эффективными для лечения периферической нейропатической боли. У большинства пациентов начало действия наступало быстро, примерно через 15 минут. Это представляет особый интерес, поскольку введение большинства анальгетиков перорального применения может занимать от нескольких суток до нескольких недель до достижения достаточного ослабления боли. Более того, быстрое начало действия позволяет проводить одностороннее слепое плацебо-контролируемое испытание ответа. Таким образом, такой односторонний слепой плацебо-контролируемый тест позволяет врачу выявлять пациентов, реагирующих на лечение, прямо во время первого посещения, и затем назначать крем изобретения. Такой подход, наряду с быстрым началом действия, также способствует улучшению соблюдения режима лечения. Побочные эффекты были редкими.

Компоненты и их количества для двух примеров фармацевтических композиций изобретения, не содержащих веществ, усиливающих проникновение в кожу, которые являются результативными и эффективными в отношении снижения периферической нейропатической боли при местном нанесении на кожу пациентов

Фармацевтические композиции, представленные в таблице 14 и таблице 15, относятся к случаю 13 и случаю 14 соответственно, подробно описанным выше в настоящем документе.

Таблица 14. **Фенитоин 10% по массе, вазелин (100 грамм)**	
Фенитоин	10 г
Вазелин	90 г

Таблица 15. **Фенитоин 10% по массе, гель (100 грамм)**	
Фенитоин	10 г
Карбомер 974Р	0,9 г
Эдетат динатрия	0,09 г
Пропиленгликоль	9 г
Трометамол	0,9 г
Вода очищенная	79,11 г
pH = 6,83	

Сводная информация по результатам для случаев 1–14

В приведенной ниже таблице 16 приводится сводная информация об эффективности фармацевтических композиций изобретения с местным нанесением на кожу пациентов-людей, страдающих периферической нейропатической болью.

Таблица 16. Результаты лечения пациентов с периферической нейропатической болью с помощью фармацевтических композиций изобретения, случаи 1–14

Случай	Фармацевтическая композиция	Начало ослабления боли после введения	Степень ослабления боли по NRS	Продолжительность ослабления боли
1	Крем с 5 мас.% фенитоина	30 минут	От 3 до 0	По меньшей мере 12 часов
2	Крем с 5 мас.% фенитоина	1 час	От 8 до 4	Около 8 часов
3	Крем с 5 мас.% фенитоина	10 минут	От 8 до около 4–5	3,5 часа
4	Крем с 5 мас.% фенитоина	20 минут	От 8 до 3 (боль); от 6 до 0 (мешающее действие на сон)	5 часов (боль); в течение ночи (мешающее действие на сон)
5	Крем с 5 мас.% фенитоина	10 минут или менее	От 6 до 1	5 часов
6	Крем с 10 мас.% фенитоина	10 минут	От 9 до 5 (боль); от 9–10 до 6–7 (ощущение жжения и пощипывания)	От 1 до нескольких часов
7	Крем с 10 мас.% фенитоина	20 минут или менее	От 7–8 до 3–4	От 4 до 6 часов
8	Крем с 5 мас.% фенитоина	15 минут	От 6 до 0	3,5 часа

9	Крем с 5 мас.% фенитоина	30 минут	От 7 до 0	4 часа
9	Крем с 10 мас.% фенитоина	В пределах 10–15 минут	От 7 до 0	6 часов
10	Крем с 10 мас.% фенитоина	10 минут	От 9,5 до 6,5	От 3 до 3,5 часов
10	Крем с 20 мас.% фенитоина	н/д	От 9,5 до 4,5	От 4,5 до 6 часов
11	Крем с 5 мас.% фенитоина	15 минут	От 10 до 6	4 часа
11	Крем с 10 мас.% фенитоина	15 минут	От 10 до 2	6 часов
12	Крем с 10 мас.% фенитоина	10 минут	От 6 до 3	3,5 часа
12	Крем с 20 мас.% фенитоина	н/д	От 5 до 3,5 (боль); от 5 до 1,5 (мешающее действие боли на сон)	Около 7 часов
13	Композиция 10 мас.% фенитоина без вещества, усиливающего проникновение в кожу	2 минуты	От 3 до 0,5	От 5 до 6 часов
14	Гель 10 мас.% фенитоина без вещества, усиливающего проникновение в кожу	15 минут	От 8 до 5,5	Около 4 часов

Характеристики низкомолекулярных соединений

В таблице 17 перечислены некоторые проникающие в кожу соединения.

Таблица 17. Низкомолекулярные соединения, способные проникать в кожу

Активное вещество	Дальтон	Log P
Фенитоин	252	2,5
Амитриптилин	277	4,9
Кетамин	238	2,9
Баклофен	214	1,3
Клонидин	230	1,6
Лоперамид	477	5,5
Лидокаин	234	2,6
Изосорбида динитрат	236	1,3

Односторонний слепой тест ответа на 10% фенитоиновый крем у 20 пациентов

Выше в настоящем документе описано, что, например, 5%, 10% и 20% фенитоиновые кремы являются результативными и эффективными при лечении периферической нейропатической боли при местном нанесении на кожу пациентов-людей. Начало обезболивания проявляется в течение 30 минут, и пациенты сообщают о положительном влиянии на сон при местном нанесении фармацевтической композиции изобретения на кожу.

Краткие результаты одностороннего слепого плацебо-контролируемого теста ответа для оценки эффективности фармацевтической композиции изобретения

В одностороннем слепом плацебо-контролируемом тесте на 20 пациентах, страдающих от периферической нейропатической боли, среди прочих параметров оценивали эффективность 10% фенитоинового крема. Большинство пациентов страдали от симметричной периферической нейропатической боли, с оценкой по меньшей мере в 3 балла по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS). В этом одностороннем слепом тесте ответа пациенты сравнивали обезболивающий эффект 10% фенитоинового крема с кремом-плацебо, нанося их на разные болезненные зоны, как правило, на обеих ступнях. Ответ на лечение определялся как 2-балльное различие в ослаблении боли, измеренной по шкале NRS, между областями, на которых применяли 10% фенитоиновый крем и крем-плацебо. Затем пациентам, реагирующим на лечение, назначали 10% фенитоиновый крем. Из 20 пациентов 75%

пациентов реагировали на лечение 10% фенитоиновым кремом. Среднее ослабление боли по шкале NRS в области нанесения 10% фенитоинового крема составило 3,4 (стд. откл.: 1,3) и в области нанесения крема-плацебо 1,2 (стд. откл.: 1,2). Различие между величинами среднего процентного уменьшения боли между 10% фенитоиновым кремом и кремом-плацебо составило 37,0% (стд. откл.: 23,1, $p < 0,001$). Если считать критерием полного ответа уменьшение боли на 50% по NRS, то на 10% фенитоиновый крем реагировали 60% пациентов, а на крем-плацебо реагировали лишь 10%. Односторонний слепой тест ответа помог пациентам и их врачам быстро выявить подходящее лечение и внес вклад в развитие персонализированной медицины.

Подробные результаты одностороннего слепого плацебо-контролируемого теста ответа для оценки эффективности фармацевтической композиции изобретения

Всего в одностороннем слепом плацебо-контролируемом тесте ответа участвовали 20 пациентов. Девять пациентов были женщинами (45%), а 11 пациентами — мужчинами (55%). Возраст пациентов находился в диапазоне от 49 до 89 лет, при среднем возрасте 66,2 лет (стд. откл: 9,6). Диагнозы приведены в таблице 18. У большинства пациентов (N = 12, 60%) наблюдалась нейропатическая боль только в обеих ступнях; другие местоположения приведены в таблице 19. Продолжительность нейропатической боли находилась в диапазоне от 1 до 150 месяцев со средней продолжительностью 47,4 месяца (стд. откл.: 43,5).

Таблица 18. Диагноз

Диагноз	**N**
Идиопатическая периферическая нейропатия	6
CIAP	4
CIPN	3
Нейропатия при сахарном диабете типа II	2
SFN	2
PHN	1
После Гийена — Барре	1
HMSN типа 2	1

Среднее уменьшение боли по шкале NRS в области нанесения 10% фенитоина составляло 3,4 (стд. откл.: 1,3) и в области нанесения плацебо 1,2 (стд. откл.: 1,2). Различие между величинами среднего процентного уменьшения боли между 10% фенитоиновым кремом и кремом-плацебо составило 37,0% (стд. откл.: 23,1, $p < 0,001$). Знаковый ранговый критерий Уилкоксона показал, что между балльными оценками имеется достоверное отличие ($Z = -3,828$, $p < 0,001$). Всего у 75% пациентов наблюдалось по меньшей мере 2-бальное различие в ослаблении боли по шкале NRS в пользу 10% фенитоинового крема. Точный критерий Мак-Немара выявил статистически достоверное отличие в доле MEC50 после нанесения 10% фенитоинового крема и крема-плацебо, $p = 0,002$ (см. таблицу 20). То же относится и к MEC30, $p < 0,001$ (см. таблицу 3).

Таблица 19. Местоположение нейропатической боли

Местоположение	N
Обе ступни	12
Обе ступни и нижние части ног	6
Ноги полностью и ступни	1
Верхняя часть правой ноги	1

Таблица 20. Сравнение эффектов при нанесении 10% фенитоинового крема и крема-плацебо

	10% фенитоин	Плацебо NRS
До лечения, NRS (стд. откл.)	6,2 (1,5)	6,0 (1,5)
После лечения, NRS (стд. откл.)	2,9 (1,8)	4,8 (1,7)
Среднее уменьшение боли, % (стд. откл.)	56,8% (22,9)†	19,8% (17,6)
MEC50% [N]	60% [12]*	10% [2]
MEC30% [N]	90% [18]**	25% [5]
Среднее время начала действия в минутах (стд. откл.) [N]	15,4 (9,5) [20]	17,8 (9,5) [12]

† $p < 0,001$ по знаковому ранговому критерию Вилкоксона *$p = 0,002$ по критерию Мак-Немара, **$p < 0,001$ по критерию Мак-Немара

У 6 пациентов из этой когорты из 20 пациентов уровни фенитоина в плазме определяли через 1–2 недели применения 10% фенитоинового крема. Забор плазмы проводили через 1,5–3 часа после последнего нанесения. Фенитоин в плазме не обнаруживался (ниже предела обнаружения). У 10 других пациентов фенитоин в плазме не обнаруживался даже после нанесения в одном случае 6,7 грамма 10% фенитоинового крема.

ССЫЛКИ

Babaei S, Ghanbarzadeh S, Adib ZM, Kouhsoltani M, Davaran S, Hamishehkar H. Enhanced skin penetration of lidocaine through encapsulation into nanoethosomes and nanostructured lipid carriers: a comparative study. Pharmazie. 2016; 71(5):247-51.

Bailey DN. Percutaneous absorption of tricyclic antidepressants: amitriptyline, nortriptyline, imipramine, and desipramine. J Anal Toxicol. 1990;14(4):217-218.

Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol. 2000;9(3):165-9.

Callaghan, B. C., R. S. Price, K. S. Chen & E. L. Feldman (2015) The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol,* 72**,** 1510-8.

Derry, S., P. J. Wiffen, R. A. Moore & J. Quinlan (2014) Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev,* 7**,** Cd010958.

Ellis, A. & D. L. Bennett (2013) Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth,* 111**,** 26-37.

Glinn, M.A., A. J. Lickteig, L. Weber, S. Recer, M. Salske, A. Harvey, B. Rappold, J. Stensland & P. Bell (2017) Urinary Concentrations of Topically Administered Pain Medications. *J Anal Toxicol.* 41, 127-133.

Jay, G. W. & R. L. Barkin (2014) Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon,* 60**,** 6-47.

Keppel Hesselink, J. M. & D. J. Kopsky (2013) Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells. *J Pain Res,* 6**,** 239-45.

Keppel Hesselink, J. M., D. J. Kopsky & N. L. Sajben (2014) Vulvodynia and proctodynia treated with topical baclofen 5% and palmitoylethanolamide. *Arch Gynecol Obstet,* 290**,** 389-93.

Keskin G. *et al.* Doxepin incorporated into a dermatologic cream: an assessment of both doxepin antipruritic action and doxepin action as an inhibitor of papules, in allergen and histamine-caused pruritus. Allergol Immunopathol (Madr) 1999;27(5):265-70.

Kopsky, D. J. & J. M. Hesselink (2012) High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review. *Pain Pract,* 12**,** 148-53.

Kopsky, D. J. & J. M. Keppel Hesselink (2013) Neuropathic pain as a result of acromegaly, treated with topical baclofen cream. *J Pain Symptom Manage,* 46**,** e4-5.

Kopsky, D. J., R. Liebregts & J. M. Keppel Hesselink (2012) Central neuropathic pain in a patient with multiple sclerosis treated successfully with topical amitriptyline. *Case Rep Med,* 2012**,** 471835.

Korinth G, Wellner T, Schaller KH, Drexler H. Potential of the octanol-water partition coefficient (logP) to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions. Toxicol Lett. 2012;215(1):49-53.

L. Lund G. Alvan A. Berlin B. Alexanderson. Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. European Journal of Clinical Pharmacology March 1974, Volume 7, Issue 2, pp 81–86

Moulin, D., A. Boulanger, A. J. Clark, H. Clarke, T. Dao, G. A. Finley, A. Furlan, I. Gilron, A. Gordon, P. K. Morley-Forster, B. J. Sessle, P. Squire, J. Stinson, P. Taenzer, A. Velly, M. A. Ware, E. L. Weinberg & O. D. Williamson (2014) Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag,* 19**,** 328-35.

Petersen B1, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. Clin Drug Investig. 2009;29(1):1-9.

Rajabally, Y. A., D. Adams, P. Latour & S. Attarian (2016) Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*

Serajuddin, A. T. & C. I. Jarowski (1993) Influence of pH on release of phenytoin sodium from slow-release dosage forms. *J Pharm Sci,* 82**,** 306-10.

Tse S. *et al.* Skin permeability and pharmacokinetics of diclofenac epolamine administered by dermal patch in Yorkshire-Landrace pigs. J Pain Res. 2012;5:401-8.

Uceyler, N., W. Kafke, N. Riediger, L. He, G. Necula, K. V. Toyka & C. Sommer (2010) Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology,* 74**,** 1806-13.

Uceyler, N., N. Riediger, W. Kafke & C. Sommer (2015) Differential gene expression of cytokines and neurotrophic factors in nerve and skin of patients with peripheral neuropathies. *J Neurol,* 262**,** 203-12.

Uceyler, N., J. P. Rogausch, K. V. Toyka & C. Sommer (2007) Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology,* 69**,** 42-9.

Vincent, A. M., B. Calabek, L. Roberts & E. L. Feldman (2013) Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol,* 115**,** 591-606.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, причем анальгетик выбран из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, для применения при лечении периферической нейропатической боли.

2. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

3. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по п. 1 или 2, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и при этом указанное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

4. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по п. 3, причем указанное применение представляет собой местное применение в лечении периферической нейропатической боли через кожу пациента.

5. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–4, причем указанное применение представляет собой применение в лечении человека.

6. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–5, причем анальгетик представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию.

7. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–6, причем периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до

умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией, травматическая нейропатия, компрессионная нейропатия и инфекционная нейропатия в состоянии ремиссии.

8. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–7, причем фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, выбранный из крема, геля, дисперсии, эмульсии, пены, тумана, средства для полоскания рта, лосьона, косметической мази, лечебной мази, спрея, аэрозоля, масла, гипса, пластыря, суспензии или суппозитория, а предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

9. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–8, причем периферическая нейропатическая боль выбрана из следующих: мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией, травматические нейропатии, компрессионные нейропатии и инфекционные нейропатии в состоянии ремиссии или их комбинации.

10. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–9, причем периферическая нейропатическая боль имеет степень от низкой до умеренной.

11. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–9, причем периферическая нейропатическая боль относится к периферическому нейрогенному воспалению от низкой до умеренной степени.

12. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–11, причем боль по меньшей мере вызвана локализованным периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

13. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–11, причем боль по меньшей мере вызвана периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

14. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–13, причем фармацевтическую композицию вводят от восьми раз в сутки до одного раза в двое суток, предпочтительно четыре, три, два или один раз в сутки, более предпочтительно один раз в двое суток.

15. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–14, причем фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере одних суток, предпочтительно по меньшей мере одной недели, более предпочтительно по меньшей мере одного месяца, наиболее предпочтительно по меньшей мере одного года, а предпочтительно фармацевтическую композицию вводят регулярно.

16. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–15, причем единичная доза анальгетика составляет от 0,0005 грамма до 1,0 грамма, предпочтительно от 0,005 грамма до 0,6 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,4 грамма, наиболее предпочтительно около 0,25 грамма.

17. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–15, причем единичная доза анальгетика составляет от 0,0005 грамма до 2,0 грамма, предпочтительно от 0,005 грамма до

1,2 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,8 грамма, наиболее предпочтительно около 0,3 грамма.

18. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–17, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 10% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма.

19. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–17, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 30% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма.

20. Способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающий следующие стадии:

a. обеспечение жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C и отдельно обеспечение водорастворимых компонентов фармацевтически приемлемого носителя для местного применения;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C из стадии a. путем перемешивания и отдельно растворение водорастворимых компонентов из стадии a. в воде, причем воду необязательно нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C в ходе растворения водорастворимых компонентов из стадии a. с получением таким образом водного раствора;

d. объединение смешанных жирорастворимых компонентов из стадии c. с водным раствором из стадии c., причем температура указанных смешанных жирорастворимых компонентов и указанного водного раствора приблизительно одинаковая и предпочтительно составляет около 70 °C, и

смешивание путем перемешивания с получением таким образом фармацевтически приемлемого носителя для местного применения; и

e. смешивание выбранного анальгетика из стадии b. с фармацевтически приемлемым носителем из стадии d. путем добавления указанного выбранного анальгетика к указанному носителю при перемешивании в течение периода от 5 до 20 минут, предпочтительно при температуре около 20 °C; и

f. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

21. Способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающий следующие стадии:

a. обеспечение фармацевтически приемлемого носителя для местного применения, причем фармацевтически приемлемый носитель представляет собой крем;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание компонентов из стадий a. и b. при температуре от 15 °C до 30 °C, предпочтительно около 18 °C, в смесителе с высоким сдвиговым усилием, предпочтительно сначала 0,5–3 минуты при скорости от 500 об/мин до 1000 об/мин, а затем 1–4 минуты при скорости от 1000 об/мин до 2000 об/мин;

d. повторение стадии c. от 1 до 8 раз, предпочтительно 3 раза, с паузой от 8 до 12 минут, предпочтительно 10 минут, между циклами смешивания, чтобы охладить крем до комнатной температуры; и

e. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

22. Способ по п. 20 или 21, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и при этом указанное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

23. Способ по п. 20 или 21, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и при этом указанное применение представляет собой местное применение через кожу пациента при лечении периферической нейропатической боли.

24. Способ по п. 22 или 23, в котором указанное применение относится к лечению человека.

25. Способ по любому из пп. 20–24, в котором анальгетик пропускают через мелкоячеистое сито от 30 до 50 меш, предпочтительно около 40 меш, перед смешиванием указанного анальгетика на стадии е. с фармацевтически приемлемым носителем для местного применения.

26. Способ по любому из пп. 20–25, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем, гель, дисперсию, эмульсию, пену, туман, средство для полоскания рта, лосьон, косметическую мазь, лечебную мазь, спрей, аэрозоль, масло, гипс, пластырь, суспензию или суппозиторий, а предпочтительно носитель для местного применения представляет собой крем.

27. Способ по любому из пп. 20–26, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения содержит по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу.

28. Способ по п. 27, в котором по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу, выбрано из децилолеата, простого цетостеарилового эфира макрогола, цетостеарилового спирта или любой их комбинации.

29. Способ по любому из пп. 20–28, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе.

30. Способ по любому из пп. 20–28, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения и

содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе.

31. Способ по любому из пп. 20–28, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 30% по массе, более предпочтительно от 5% до 20% по массе.

32. Способ по любому из пп. 20–28, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения и содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 30% по массе, более предпочтительно от 5% до 20% по массе.

33. Способ по любому из пп. 20–32, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения имеет pH от 4,0 до 6,5, предпочтительно от 4,5 до 6,2, более предпочтительно около 5,5 или имеет pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3.

34. Способ по любому из пп. 20–33, причем фармацевтическая композиция содержит около 5% или около 10% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

35. Способ по любому из пп. 20–33, причем фармацевтическая композиция содержит около 5%, или около 10%, или около 15%, или около 20% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

36. Фармацевтическая композиция, получаемая способом по любому из пп. 20–35.

37. Фармацевтическая композиция, получаемая способом по любому из пп. 20–35, причем фармацевтическая композиция содержит от 3% до 15% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

38. Фармацевтическая композиция, получаемая способом по любому из пп. 20–35, причем фармацевтическая композиция содержит от 3% до 40% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина или его производного, пролекарства, стереоизомера и/или соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

39. Фармацевтическая композиция по любому из п. 36 или 38, содержащая фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию, и дополнительно содержащая либо вазелиновое масло, белый вазелин, цетеарет-20, цетостеариловый спирт, либо содержащая эмульгаторы на основе воска цетомакрогола, децилолеата, сорбита, и при этом приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, содержащая от 3 до 15% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5 до 10% по массе, более предпочтительно от около 5% до около 10% по массе.

41. Фармацевтическая композиция по п. 39, содержащая от 0,5 до 40% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 3 до 30% по массе, более предпочтительно около 5%, или около 10%, или около 20% по массе.

42. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–19, причем фармацевтическая композиция получена способом по любому из пп. 20–35, или при этом фармацевтическая композиция представляет собой композицию по любому из пп. 36–41.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая анальгетик в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, причем анальгетик выбран из фенитоина и/или его соли, или любой их комбинации, для применения в лечении периферической нейропатической боли, причем указанное применение представляет собой местное применение в лечении периферической нейропатической боли.

2. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

3. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по п. 1 или 2, причем указанное применение представляет собой местное применение в лечении периферической нейропатической боли через кожу пациента.

4. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–3, причем указанное применение представляет собой применение в лечении человека.

5. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–4, причем анальгетик представляет собой фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию.

6. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–5, причем периферическая нейропатическая боль обусловлена нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени, выбранным из любого одного или более из следующих: мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией, травматическая нейропатия, компрессионная нейропатия и инфекционная нейропатия в состоянии ремиссии.

7. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–6, причем фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель для местного применения, выбранный из крема, геля, дисперсии, эмульсии, пены, тумана, средства для полоскания рта, лосьона, косметической мази, лечебной мази, спрея, аэрозоля, масла, гипса, пластыря, суспензии или суппозитория, а предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

8. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–7, причем периферическая нейропатическая боль выбрана из следующих: мелковолоконная нейропатия, диабетическая нейропатия 1 или 2 типа, хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, полинейропатия, вызванная химиотерапией, травматические нейропатии, компрессионные нейропатии и инфекционные нейропатии в состоянии ремиссии или их комбинации.

9. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–8, причем периферическая нейропатическая боль имеет степень от низкой до умеренной.

10. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–8, причем периферическая нейропатическая боль относится к периферическому нейрогенному воспалению от низкой до умеренной степени.

11. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–10, причем боль по меньшей мере вызвана локализованным периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

12. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–10, причем боль по меньшей мере вызвана периферическим нейрогенным воспалением от низкой до умеренной

степени внутри и вокруг сенсорных афферентных окончаний в коже, ноцирецепторов и ткани вокруг указанных афферентных окончаний.

13. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–12, причем фармацевтическую композицию вводят от восьми раз в сутки до одного раза в двое суток, предпочтительно четыре, три, два или один раз в сутки, более предпочтительно один раз в двое суток.

14. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–13, причем фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере одних суток, предпочтительно по меньшей мере одной недели, более предпочтительно по меньшей мере одного месяца, наиболее предпочтительно по меньшей мере одного года, а предпочтительно фармацевтическую композицию вводят регулярно.

15. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–14, причем единичная доза анальгетика составляет от 0,0005 грамма до 1,0 грамма, предпочтительно от 0,005 грамма до 0,6 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,4 грамма, наиболее предпочтительно около 0,25 грамма.

16. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–14, причем единичная доза анальгетика составляет от 0,0005 грамма до 2,0 грамма, предпочтительно от 0,005 грамма до 1,2 грамма, более предпочтительно от 0,01 грамма до 0,8 грамма, наиболее предпочтительно около 0,3 грамма.

17. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–16, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 10% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма.

18. Фармацевтическая композиция для применения в лечении периферической нейропатической боли по любому из пп. 1–16, причем фармацевтическая

композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5% до 30% по массе, и при этом вводят от 0,1 грамма до 4 граммов фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 грамма до 3,6 грамма.

19. Способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающий следующие стадии:

a. обеспечение жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C и отдельно обеспечение водорастворимых компонентов фармацевтически приемлемого носителя для местного применения;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина и/или его соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание жирорастворимых компонентов при температуре от 20 °C до 95 °C из стадии a. путем перемешивания и отдельно растворение водорастворимых компонентов из стадии a. в воде, причем воду необязательно нагревают до температуры от 20 °C до 95 °C в ходе растворения водорастворимых компонентов из стадии a. с получением таким образом водного раствора;

d. объединение смешанных жирорастворимых компонентов из стадии c. с водным раствором из стадии c., причем температура указанных смешанных жирорастворимых компонентов и указанного водного раствора приблизительно одинаковая и предпочтительно составляет около 70 °C, и смешивание путем перемешивания с получением таким образом фармацевтически приемлемого носителя для местного применения; и

e. смешивание выбранного анальгетика из стадии b. с фармацевтически приемлемым носителем из стадии d. путем добавления указанного выбранного анальгетика к указанному носителю при перемешивании в течение периода от 5 до 20 минут, предпочтительно при температуре около 20 °C; и

f. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

20. Способ получения фармацевтической композиции для применения в лечении периферической нейропатической боли, включающий следующие стадии:

a. обеспечение фармацевтически приемлемого носителя для местного применения, причем фармацевтически приемлемый носитель представляет собой крем;

b. обеспечение анальгетика, выбранного из фенитоина и/или его соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации;

c. смешивание компонентов из стадий a. и b. при температуре от 15 °C до 30 °C, предпочтительно около 18 °C, в смесителе с высоким сдвиговым усилием, предпочтительно сначала 0,5–3 минуты при скорости от 500 об/мин до 1000 об/мин, а затем 1–4 минуты при скорости от 1000 об/мин до 2000 об/мин;

d. повторение стадии c. от 1 до 8 раз, предпочтительно 3 раза, с паузой от 8 до 12 минут, предпочтительно 10 минут, между циклами смешивания, чтобы охладить крем до комнатной температуры; и

e. необязательное доведение pH водного раствора до значения от 4,0 до 6,5 или от 10,0 до 12,0.

21. Способ по п. 19 или 20, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и при этом указанное применение представляет собой местное применение при лечении периферической нейропатической боли.

22. Способ по п. 19 или 20, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, и при этом указанное применение представляет собой местное применение через кожу пациента при лечении периферической нейропатической боли.

23. Способ по п. 21 или 22, в котором указанное применение относится к лечению человека.

24. Способ по любому из пп. 19–23, в котором анальгетик пропускают через мелкоячеистое сито от 30 до 50 меш, предпочтительно около 40 меш, перед

смешиванием указанного анальгетика на стадии е. с фармацевтически приемлемым носителем для местного применения.

25. Способ по любому из пп. 19–24, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем, гель, дисперсию, эмульсию, пену, туман, средство для полоскания рта, лосьон, косметическую мазь, лечебную мазь, спрей, аэрозоль, масло, гипс, пластырь, суспензию или суппозиторий, а предпочтительно носитель для местного применения представляет собой крем.

26. Способ по любому из пп. 19–25, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения содержит по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу.

27. Способ по п. 26, в котором по меньшей мере одно вещество, усиливающее проникновение в кожу, выбрано из децилолеата, простого цетостеарилового эфира макрогола, цетостеарилового спирта или любой их комбинации.

28. Способ по любому из пп. 19–27, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе.

29. Способ по любому из пп. 19–27, причем фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения и содержит от 0,5% до 20% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 15% по массе, более предпочтительно от 5% до 10% по массе.

30. Способ по любому из пп. 19–27, причем фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 40% по массе анальгетика, предпочтительно от 3% до 30% по массе, более предпочтительно от 5% до 20% по массе.

31. Способ по любому из пп. 19–30, причем фармацевтически приемлемый носитель для местного применения имеет pH от 4,0 до 6,5, предпочтительно от 4,5 до 6,2, более предпочтительно около 5,5 или имеет pH от 10,0 до 12,0, предпочтительно около 11,3.

32. Способ по любому из пп. 19–31, причем фармацевтическая композиция содержит около 5% или около 10% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

33. Способ по любому из пп. 19–31, причем фармацевтическая композиция содержит около 5%, или около 10%, или около 15%, или около 20% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

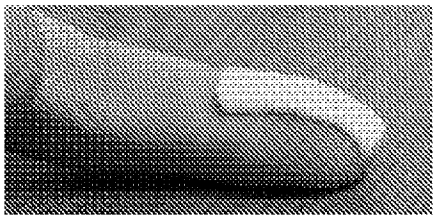
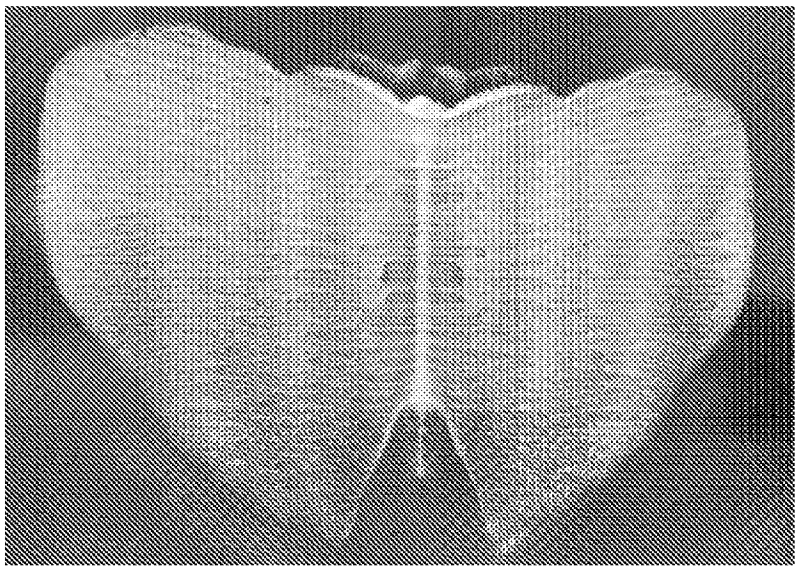
34. Фармацевтическая композиция, получаемая способом по любому из пп. 19–32, причем фармацевтическая композиция содержит от 3% до 40% по массе анальгетика, выбранного из фенитоина и/или его соли, или любой их комбинации, предпочтительно фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации.

35. Фармацевтическая композиция по любому из п. 32 или 34, содержащая фенитоин, или фенитоин натрия, или их комбинацию, и дополнительно содержащая либо вазелиновое масло, белый вазелин, цетеарет-20, цетостеариловый спирт, либо содержащая эмульгаторы на основе воска цетомакрогола, децилолеата, сорбита, и при этом приемлемый носитель для местного применения представляет собой крем.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая от 3 до 15% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 5 до 10% по массе, более предпочтительно от около 5% до около 10% по массе.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая от 0,5 до 40% по массе фенитоина, или фенитоина натрия, или их комбинации, предпочтительно от 3 до 30% по массе, более предпочтительно около 5%, или около 10%, или около 20% по массе.

ФИГ. 1



ФИГ. 2