

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992542** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.03.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.04.18

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, АМИТРИПТИЛИН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ**

(31) **1753577**

(72) Изобретатель:

(32) **2017.04.25**

Греко Селин (FR)

(33) **FR**

(74) Представитель:

(86) **PCT/EP2018/059948**

Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2018/197307 2018.11.01**

(71) Заявитель:

АЛЬГОТЕРАПЬЮТИКС (FR)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 10 до 30 мас.% амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, по отношению к общей массе композиции амитриптилина, для применения при местном лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

A1

201992542

201992542

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559604EA/085

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ АМИТРИПТИЛИН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 10% до 30% масс, по отношению к общей массе композиции, amitriptiline или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при местном лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Периферическая нейропатическая боль вызывается повреждением нервных структур, таких как периферические нервные окончания или ноцирецепторы, которые становятся чрезвычайно чувствительными к стимуляции и могут генерировать импульсы в отсутствие стимуляции.

Это повреждение может возникать по многим причинам, таким как травма, заболевания, такие как диабет, опоясывающий лишай и запущенные раковые заболевания, химиотерапевтическое лечение или, кроме того, химический ожог. Повреждения периферического нерва могут давать в результате патологические состояния, отличающиеся присутствием непрерывной спонтанной боли, которая является поверхностной (ощущение болезненного ожога или холода) или глубокой (ощущение сдавливания или сжатия, пароксизмальной боли (электрические разряды, прострел) при клиническом исследовании, с гипостезией или, наоборот, гипералгией (повышенной реакцией на опасные стимулы), аллодинией (болью, вызываемой неболезненным стимулом) или кроме того, гиперпатией (стойкой болью в ходе обычно не ноцицептивных многократных стимуляций). Нейропатии могут также быть связаны с сенсорными признаками, такими как парестезия, онемение, прурит.

Химически вызываемые нейропатии являются особенно частыми, лишающими трудоспособности и сложными для лечения. Они являются дозозависимыми. Повреждение периферических нервов представляет собой главную часть неврологических повреждений, связанных с токсичностью химиотерапии. Оно представляет собой последствие прямого токсического повреждения аксона или демиелинизации и представляет собой наиболее частый ограничивающий фактор после гематологической токсичности.

Таким образом, до появления химически вызываемых нейропатий, дозы химиотерапии будут уменьшаться или лечение даже может приостанавливаться, таким образом, составляя реальное уменьшение шансов пациента.

Таким образом, можно наблюдать нейропатии после лечения алкалоидами (винкристином, винбластином, винорелбином), часто приводящего к повреждению мелких нервных волокон, производными платины (оксалиплатином, цисплатином, карбоплатином), анти-топоизомеразами (VP16), ингибиторами протеасом (бортезомибом, карфилзомибом), производными талидомида, такими как леналидомид, таксанами, такими

как таксол или таксотер, которые, вместо этого, воздействуют на крупные нервные волокна. Также имеются нейропатии после лечения с помощью иммунотерапии, такой, например, как анти-CD20, анти-CD30, анти-CD38.

Это химически вызываемая боль возникает в соответствии с плохо понимаемыми механизмами, таким образом, определенные авторы думают, что она вызывается прямым токсическим воздействием на сенсорный аксон, демиелинизацией или, кроме того, ухудшением метаболизма кальция, связанным с повреждениями митохондрий, места действия паклитакселя и винкристина, например.

Таким образом, известно, что таксаны проникают в спинальные ганглии, микротрубочки, митохондрии и нервные окончания, соли платины проникают в миелин и ионные каналы, в то время как алкалоиды воздействуют на миелин и микротрубочки.

Эта нейропатическая боль часто является стойкой к обычному анальгетическому лечению и приводит к уменьшению доз или даже к прекращению химиотерапии. В настоящее время ее лечат лечением *per os*, включающим антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин, и тому подобное) и/или антиэпилептические вещества (габапентин, прегабалин). К сожалению, это системное лечение вызывает большие побочные воздействия (головокружение, сонливость, потерю памяти, сухость во рту или даже задержку мочеиспускания, тошноту, и тому подобное), приводя к плохому соблюдению режима лечения и к контролю боли, который не является особенно удовлетворительным.

Эта боль в основном влияет на кисти и стопы и приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов с функциональной беспомощностью, которая может простираться до неспособности ходить, сложностей с захватом, ухудшения сна, появления депрессивного синдрома или даже суицидальной тенденции. Влияние на социальную и профессиональную жизнь также может быть очень значительным.

Интенсивность боли часто описывается как острая пациентами, которые оценивают их боль как превышающую 7/10 на визуальной аналоговой шкале (боль градуируется от 0 до 10).

Нейропатическая боль, вызываемая химиотерапией, является в основном токсичной по происхождению, как упоминается выше, в то время как нейропатии после опоясывающего лишая, как правило, связаны с повреждением нервов из-за предыдущей инфекции вируса опоясывающего герпеса. Поврежденные нервы больше не могут правильно передавать сигналы от кожи в мозг. Трициклические антидепрессанты представляют собой химические соединения, обнаруженные в начале 1950 годов. Их широко используют для лечения различных психиатрических расстройств, в частности, депрессии, панических расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств, энуреза у детей, биполярных расстройств и гиперактивности. Они также используются как анальгетики.

Эти соединения, как правило, вводят перорально.

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант, обнаруженный в 1960 году, который часто рекомендуется в качестве лечения первой линии для большой депрессии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), генерализованного тревожного расстройства (GAD), социофобии (SP), панического расстройства, фибромиалгии, хронической скелетно-мышечной боли, акинезии при болезни Паркинсона, катаплексии, мигреней, болезни Паркинсона, вазомоторных симптомов менопаузы, ночного энуреза, предменструального дисфорического расстройства (PMDD), биполярного расстройства, булимии, обсессивно-компульсивных расстройств (OCD) и нейропатической боли.

В прошлом, пациенты, как правило, лечились посредством введения анальгетиков для облегчения боли. В основном было предпочтительным пероральное введение.

Однако пероральное введение амитриптилина, как и всех трициклических антидепрессантов, имеет множество побочных воздействий, связанных с их антихолинэргическими воздействиями (риск артериальной гипотензии, синусовой тахикардии или суправентрикулярной тахикардии, в редких случаях – AVB, затуманенного зрения, сухости во рту, покраснения кожи, острой задержки мочеиспускания или замедления мочеиспускания), анти- α -адренергическими воздействиями (риск седации, гипотензии, импотенции), с воздействием центрального ингибитора симпатического рефлекса или других мембрано-стабилизирующих воздействий (про-аритмогенного воздействия). В частности, одно из ужасных и страшных воздействий амитриптилина представляет собой пролонгацию QT, которая может приводить к смерти пациента, за которым не следят как следует.

В частности, в ходе перорального введения амитриптилина для лечения диабетической нейропатической боли, сообщается о случаях седации, ортостатической гипотензии и об антихолинэргических воздействиях (например, в частности, Kiani et al, Iran J Pharm. Res. 2015 Fall; 14(4) :1263–8). В долгосрочной перспективе, пациенты сообщают о проблемах с памятью, о сложностях с концентрацией со значительными воздействиями на качество их работы или на их повседневную жизнь.

Кроме того, эффективность перорально вводимого амитриптилина является медленной (требуется 5–7 дней лечения, чтобы начать оценивать эффективность продукта), различается для разных пациентов и является неполной. Как следствие, для преодоления этих недостатков часто необходимо использовать сочетания анальгетиков.

В дополнение к этому, пероральный прием трициклических антидепрессантов часто имеет плохую репутацию у пациентов из-за их применения при различных психиатрических расстройствах.

При таких проблемах с пероральным лечением, делаются попытки местного лечения. Эффективность амитриптилина, вводимого местным образом при нейропатической боли, не демонстрировалось. В частности, статья Thompson et al., "Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain", J. Clin. Pharm. Ther. 2015, 40, 496–503, делает вывод, что контролируемые клинические

исследования показывают, что amitriptyline при местном введении является неэффективным при лечении нейропатической боли. Максимально используемая доза составляет 5% для пациента, страдающего множественным склерозом и демонстрирующего нейропатическую боль. Подобным же образом, статья "A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy", Support Care Cancer, 2014 July; 22(7):1807–1814, делает вывод, что композиция для местного введения, содержащая 2% масс кетамин и 4% масс amitriptyline, является неэффективной при лечении нейропатической боли после химиотерапии.

Таким образом, удовлетворительного лечения нейропатической боли, вызываемой химиотерапией нет. Кроме того, лечение, объединяющее кетамин и amitriptyline, которое, видимо, дает результаты для пациентов с нейропатической болью после опоясывающего лишая или с нейропатической болью диабетического происхождения, не дает возможности для преодоления нейропатической боли, вызываемой химиотерапией, как отмечено при рассмотренных выше клинических исследованиях фазы III.

Кроме того, предусмотренные дозы, несмотря на обессиливающую природу этой боли, никогда не превышают 5%, ни перорально, ни местным образом.

Кроме того, пациенты, страдающими нейропатиями в конечностях (ноги и руки), часто демонстрируют поврежденную или даже растрескавшуюся и сухую кожу.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание композиции на основе amitriptyline, которая является эффективной при нанесении на кожу, при лечении периферических нейропатий и, в частности, нейропатий, вызываемых химиотерапией.

Также целью настоящего изобретения является композиция на основе amitriptyline, которая дает возможность, в дополнение к преодолению нейропатической боли, возврата к более здоровой и более увлажненной коже.

Другие цели настоящего изобретения станут понятны при чтении описания и примеров, которые следуют далее.

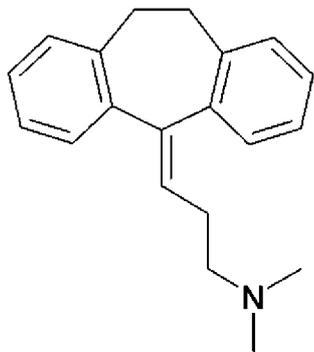
Неожиданно обнаружено, что фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая в фармацевтически приемлемом носителе, пригодном для местного применения, по меньшей мере 10% масс amitriptyline или его фармацевтически приемлемой соли, наносимая местным образом, делает возможным эффективное лечение периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией (или периферической нейропатии, вызываемой химиотерапией CIPN).

Таким образом целью настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в фармацевтически приемлемом носителе, пригодном для местного применения, от 10% до 30% масс, по отношению к общей массе композиции, amitriptyline или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при местном лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Местное применение композиции по настоящему изобретению представляет собой эффективное лечение периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Кроме того, местное применение композиции по настоящему изобретению демонстрирует мало побочных воздействий или даже вообще их не демонстрирует. В частности, в месте нанесения композиции не наблюдается раздражения кожи.

Амитриптилин имеет формулу (I), ниже:



(I)

В контексте настоящего изобретения, термин "фармацевтически приемлемая соль амитриптилина" как предполагается, означает соли амитриптилина, совместимые с фармацевтической композицией, то есть, предназначенные для введения людям. В частности, термин "фармацевтически приемлемая соль амитриптилина" как предполагается, означает гидраты, сольваты, соли кислот, такие как гидрохлориды и клатраты амитриптилина.

Амитриптилина гидрохлорид будет применяться как наиболее предпочтительная соль амитриптилина.

Как указано выше, местное нанесение композиции по настоящему изобретению представляет собой эффективное лечение периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Применение композиции по настоящему изобретению при лечении нейропатической боли, вызываемой химиотерапией, делает возможным получение особенно наглядных результатов по сравнению с результатами, полученными ранее. Таким образом, можно уменьшить боль, классифицируемую согласно простой численной шкале в пределах между 4/10 и 7/10, согласно пациентам, до практически нулевого значения для всех пациентов после 1 месяца лечения.

Применение композиции по настоящему изобретению при лечении нейропатической боли, вызываемой химиотерапией, дает возможность для продолжения лечения с помощью химиотерапии, которое часто должно прерываться или откладываться из-за сильной нейропатической боли.

Таким образом, целью настоящего изобретения является также применение композиции по настоящему изобретению в контексте сочетанной химиотерапии для лечения рака и лечения нейропатической боли, которая может вызываться химиотерапией.

Таким образом композиция по настоящему изобретению может вводиться между режимами химиотерапии и может таким образом давать возможность для продолжения лечения.

Кроме того, автор обнаружил, что композиция по настоящему изобретению может наноситься превентивно перед лечением с помощью химиотерапии и неожиданно имеет нейропротекторное воздействие, которое может дать возможность для уменьшения или даже предотвращения нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Таким образом, композиция по настоящему изобретению может также вводиться перед началом лечения с помощью химиотерапии, введение композиции по настоящему изобретению продолжается в ходе режимов химиотерапии и между ними, и при необходимости продолжаться после лечения в зависимости от состояния нейропатической боли.

Композиция по настоящему изобретению содержит от 10% до 30% масс, предпочтительно, от 10% до 20% и, в частности, от более чем 10% до 15% масс amitriptilina или его фармацевтически приемлемой соли по отношению к общей массе композиции.

Особенно предпочтительно, amitriptilin представляет собой единственный фармацевтический активный агент композиции по настоящему изобретению.

В предпочтительной форме, композиция содержит amitriptilin в рассмотренных выше долях как единственный агент для лечения боли, в частности, без какого-либо другого анальгетического агента или антидепрессанта, или противоэпилептического агента, также иногда рекомендуемого для лечения нейропатической боли, такого, например, как лидокаин, габапентин, прегабалин, баклофен, капсаицин, кетамин.

Это является особенно преимущественным в контексте настоящего изобретения, поскольку, в противоположность предыдущему уровню техники, amitriptilin сам по себе при содержании по меньшей мере 10% масс, демонстрирует хорошую эффективность при лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

Необходимо также отметить, что нанесение композиции на эксплантаты кожи в модели *ex vivo* дает в результате в прохождение в кровоток меньше 0,1% по отношению к количеству amitriptilina, присутствующего в композиции. Очень низкий переход в кровоток дает возможность для устранения побочных воздействий, отмеченных для лечения, применяемого при нейропатиях, известного из литературы. В частности, биопреобразование в нортриптилин является очень малым.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, находятся в форме эмульсии типа масло в воде.

Эти композиции содержат в качестве главных компонентов по меньшей мере жирные вещества, один или несколько гидратирующих активных агентов, неионные поверхностно-активные вещества.

Масляная фаза композиции по настоящему изобретению содержит одно или несколько жирных веществ.

Термин "жирное вещество", как предполагается, означает органическое соединение, которое не растворяется в воде при температуре окружающей среды (25°C) и при атмосферном давлении ($1,013 \times 10^5$ Па) (растворимость меньше 5% масс, а предпочтительно, меньше 1% масс, еще более предпочтительно, меньше 0,1% масс). Они содержат в своей структуре по меньшей мере одну углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере 6 атомов углерода, и/или последовательность по меньшей мере из двух силоксановых групп. В дополнение к этому, жирные вещества, как правило, являются растворимыми в органических растворителях при таких же условиях температуры и давления, например, в хлороформе, дихлорметане, четыреххлористом углероде, этаноле, бензоле, толуоле, тетрагидрофуране (THF), жидком вазелиновом масле или декаметилциклопентасилоксане.

Предпочтительно, жирное вещество (вещества) выбирают из синтетических, животных, минеральных или растительных масел, силиконовых масел, жирных кислот, жирных спиртов, восков, смол и смесей этих соединений.

В качестве примера минерального масла, можно рассмотреть жидкие парафины различных вязкостей.

В качестве растительного масла, можно, в частности, рассмотреть сладкое миндальное масло, пальмовое масло, соевое масло, кунжутное масло и подсолнечное масло.

В качестве животного масла, можно, в частности, рассмотреть ланолин, сквален, рыбий жир и норковый жир.

В качестве синтетического масла, можно, в частности, рассмотреть сложные эфиры спиртов и жирных кислот, такие как цетиарилизононаноат, изопропилпальмитат и каприловые/каприлатные триглицериды.

В качестве примера силиконового масла, можно, в частности, рассмотреть диметикон и циклометикон.

В качестве примера жирной кислоты, можно, в частности, рассмотреть стеариновую кислоту и пальмитиновую кислоту.

В качестве примера жирного спирта, можно, в частности, рассмотреть стеариловый спирт, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт.

В качестве воска, можно, в частности, рассмотреть пчелиный воск (или белый воск), карнаубский воск и канделильский воск.

В качестве смолы, можно, в частности, рассмотреть силиконовую смолу.

Особенно предпочтительно, жирное вещество (вещества) композиции по настоящему изобретению выбирают из минеральных масел, жирных кислот, восков и смесей этих соединений.

Наиболее предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит смесь одного или нескольких минеральных масел, одной или нескольких жирных кислот и одного или нескольких восков.

Жирное вещество (вещества) предпочтительно составляют от 15% до 25% масс по отношению к общей массе композиции, и в частности, от 20% до 25% масс по отношению к общей массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, которые предпочтительно являются неионными, и которые могут быть или не быть оксиэтиленированными.

Особенно предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит одно или несколько неоксиэтиленированных неионных поверхностно-активных веществ.

Композиции по настоящему изобретению могут также содержать самоэмульгирующиеся системы глюколипидов, такие как смеси жирного спирта и алкилгликозидов, содержащих от 10 до 16 атомов углерода, и, в частности, смесь цетилстеарилового спирта и цетиарилглюкозида.

Неионное поверхностно-активное вещество (вещества) может преимущественно выбираться из сложных сорбитановых эфиров, сложных эфиров глицерина и смесей этих соединений, полаксамеров.

В качестве сложного сорбитанового эфира, можно, в частности, рассмотреть сорбитанстеарат или сорбитанолеат.

В качестве сложного глицеринового эфира, можно, в частности, рассмотреть глицерилстеарат.

Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит смесь одного или нескольких сложных сорбитановых эфиров и одного или нескольких сложных эфиров глицерина.

Преимущественно, поверхностно-активное вещество (вещества), которое можно применять в композиции по настоящему изобретению, составляет, когда оно присутствует, от 2% до 8%, предпочтительно, от 2% до 5% масс по отношению к общей массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать один или несколько гелеобразующих агентов.

По настоящему изобретению, гелеобразующий агент представляет собой любое соединение, которое при добавлении к композиции повышает вязкость указанной композиции, гелеобразующий агент составляет от 0,01% до 4% масс, предпочтительно, от 0,01% до 1% масс по отношению к общей массе композиции.

При повышении вязкости композиции по настоящему изобретению, указанная композиция становится более стабильной во времени.

Гелеобразующий агент (агенты), который можно применять в композиции по настоящему изобретению, предпочтительно выбираются из карбоксивиниловых полимеров (карбомера), производных на основе целлюлозы, ксантановых смол, растительных смол, силикатов алюминия/магния, гуаровых смол, полиакриламидных полимеров, акрилатных сополимеров, модифицированных крахмалов и смесей этих соединений.

В качестве карбоксивинилового полимера (карбомера), можно, в частности, рассмотреть Carbopol 981, Carbopol ETD 2020, Carbopol 980, Carbopol Ultrez 10 NF и Pemulen TR1, продаваемые Lubrizol.

В качестве производного на основе целлюлозы, можно, в частности, рассмотреть гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу.

В качестве силиката алюминия/магния, можно, в частности, рассмотреть Veegum K и Veegum Ultra, продаваемые Vanderbilt.

В качестве полиакриламидного полимера можно, в частности, рассмотреть смесь полиакриламид/C₁₃₋₁₄ изопарафин/лаурет-7, например, такую, как продается SEPPIC под торговым наименованием Sepigel 305.

В качестве модифицированного крахмала, можно, в частности, рассмотреть Structures Solanase, продаваемые Akzo Nobel.

Предпочтительно, по настоящему изобретению, гелеобразующий агент (агенты), который можно применять по настоящему изобретению выбирается из карбоксивиниловых полимеров (карбомера).

Гелеобразующий агент (агенты), который можно применять в композиции по настоящему изобретению, предпочтительно составляет, когда он присутствует, от 0,1% до 4% масс по отношению к общей массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению преимущественно содержит воду.

В одном предпочтительных вариантов осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит один или несколько гидратирующих активных агентов.

Гидратирующий активный агент представляет собой активный агент, который может уменьшать состояние сухости эпидермиса.

Таким образом, термин "гидратирующий активный агент", как предполагается, означает, в целом, соединение, которое действует на барьерную функцию, с целью поддержания гидратирования рогового слоя, или окклюзивное соединение.

Можно, в частности, рассмотреть керамиды, соединения на основе сфингоидов, лецитины, гликоспинголипиды, фосфолипиды, холестерин и его производные, фитостеролы (стигмастерол, β -ситостерол, кампестерол), 1,2-диацилглицерин, 4-хроманон, пентациклические тритерпены, гликозаминогликаны, сахара, полисахариды, мочевины и глицерин.

Предпочтительно, гидратирующий активный агент представляет собой глицерин.

Преимущественно, гидратирующий активный агент (агенты), который можно применять в композиции по настоящему изобретению, составляет, когда он присутствует, от 7% до 15% масс по отношению к общей массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать одну или несколько добавок, или сочетания добавок, выбранных из консервантов, стабилизаторов, усилителей аромата и регуляторов pH.

В качестве консерванта, можно, в частности, рассмотреть феноксиэтанол.

Разумеется, специалисты в данной области выберут различные добавки или сочетания добавок, принимая при этом во внимание обеспечение того, чтобы свойства, изначально связанные с композицией по настоящему изобретению, не ухудшались или ухудшались только немного из-за предусмотренных добавок.

Добавки, когда они присутствуют в композиции по настоящему изобретению, как правило, составляют, каждая, от 0,001% до 20% масс по отношению к общей массе композиции.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, композиция содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно, от 10% до 20% масс, более предпочтительно, от более 10% до 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс одного или нескольких неионных поверхностно-активных веществ,
- от 15% до 25% масс одного или нескольких жирных веществ,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких гелеобразующих агентов,
- от 7% до 15% масс одного или нескольких гидратирующих активных агентов,
- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов pH с тем, чтобы поддерживать pH примерно при 7, в частности, в пределах между 6,5 и 7,5,
- воду.

Эти композиции являются особенно эффективными при лечении нейропатической боли, вызываемой химиотерапией, поскольку они дают возможность не только для эффективного лечения боли, но также и для восстановления кожи, которая часто дегидратируется на болезненных конечностях.

Предпочтительно, поверхностно-активное вещество (вещества), жирное вещество (вещества), гелеобразующий агент (агенты), гидратирующий активный агент (агенты) и консервант (консерванты) являются такими, как определено выше.

Особенно предпочтительно, в этом варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно, от 10% до 20% масс, более предпочтительно, от 10,5% до 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс одного или нескольких поверхностно-активных веществ, выбранных из сложных сорбитановых эфиров, сложных эфиров глицерина и смесей этих соединений, или других поверхностно-активных веществ, делающих возможной стабилизацию препарата:
- от 15% до 25% масс одного или нескольких жирных веществ, включая минеральные масла, жирные кислоты, воски и смеси этих соединений,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких гелеобразующих агентов, включая карбоксивиниловые полимеры,
- от 7% до 15% масс одного или нескольких гидратирующих активных агентов,

- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов pH,
- воду.

Наиболее предпочтительно, в этом варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно, от 10% до 20% масс, более предпочтительно, от 10,5% до 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс смеси нескольких неионных поверхностно-активных веществ, включая один или несколько сложных сорбитановых эфиров и один или несколько сложных эфиров глицерина,
- от 15% до 25% масс смеси одного или нескольких минеральных масел, одной или нескольких жирных кислот и одного или нескольких восков,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких карбоксивиниловых полимеров (карбомера),
- от 7% до 15% масс глицерина,
- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов pH,
- вод.

В частности, этот вариант осуществления делает возможным уменьшение или даже устранение, побочных воздействий, связанных с поглощением амитриптилина, в частности, раздражения кожи в месте нанесения композиции.

Этот вариант осуществления также делает возможным получение хорошей стабильности во времени композиции по настоящему изобретению при температуре окружающей среды, а также при более высоких температурах хранения (например, при 45°C).

Наконец, этот вариант осуществления дает преимущественную возможность для облегчения проникновения амитриптилина сквозь кожу без прохождения в кровоток. Большая часть амитриптилина концентрируется в дерме. Таким образом получается хорошая терапевтическая эффективность при хорошей переносимости.

pH композиции по настоящему изобретению предпочтительно находится в пределах между 5 и 8 и регулируется с помощью основания типа NaOH или триэтаноламина.

Композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию для местного нанесения.

Композиция по настоящему изобретению может находиться в жидкой, пастообразной или твердой форме, а более конкретно, в форме мазей, кремов, молочка, бальзамов. Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению находится в форме светлого и маслянистого крема.

Следующие далее примеры иллюстрируют композицию по настоящему изобретению и преимущества этой композиции. Однако они не в коем случае не

представляют собой ограничений настоящего изобретения, но просто иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Пример 1:

Композиция в форме эмульсии типа масло в воде:

Амитриптилин	10 мг
Глицерилстеарат	1 мг
Другие поверхностно–активные вещества	1 мг
Жидкий парафин	12 мг
Пальмитиновая кислота	1 мг
Стеариновая кислота	1 мг
Пчелиный воск (белый воск)	1 мг
Карбомер	0,1 мг
Глицерин	10 мг
Регулятор рН, по потребности	рН 6,9
Консервант	по потребности
Вода	по потребности, до 100 мг

Крем, полученный таким образом, наносят один раз, утром и вечером, на болезненные зоны в популяции из 31 пациентов с периферической нейропатической болью, вызываемой химиотерапией. Его наносят на руки и ноги.

Среди леченных пациентов различают три группы, в соответствии с тем, как долго присутствует нейропатическая боль.

Группу GR1 (11 пациентов) лечат в течение периода одного месяца после появления нейропатической боли. Эти пациенты чувствуют нейропатическую боль умеренной интенсивности (визуальная аналоговая шкала VAS=4/10) типа электрических разрядов, жжения, уколов булавок и иголок. Из-за появления этой изнурительной боли, дозы химиотерапии должны были уменьшаться в большинстве случаев, для 2 пациентов, химиотерапию должны были прекратить. Нанесение amitriptilinoogo крема, рассмотренного выше, в течение 3–5 дней является эффективным на 100% и полностью уменьшает боль (VAS 0/10). Лечение останавливают, без возобновления, через один месяц, делая возможным возобновление химиотерапии или повторное увеличение доз.

Группа GR2, пациенты (13) чувствуют нейропатическую боль в конечностях с интенсивностью от умеренной до острой (VAS в пределах между 5 и 7/10) типа жжения, электрических разрядов, уколов булавок и иголок, ощущение "отека" пострадавших зон. Нанесение amitriptilinoogo крема при 10% является эффективным (VAS 2–3/10) после 15 дней лечения. Через один месяц, боль исчезает (VAS 0/10) у всех пациентов. Пациенты, леченые от нейропатии, вызываемой химиотерапией, продолжают лечение в ходе режимов химиотерапии в качестве превентивной меры.

Группа GR3, пациенты (7) чувствуют нейропатическую боль острой интенсивности (VAS больше 7/10) типа жжения, электрических разрядов, прострела, уколов булавок и иголок, ощущение "отека" в пораженных зонах. Функциональные последствия являются большими (сложность захвата, когда поражены руки, сложности при ходьбе, когда поражены ноги, невозможность надеть закрытую обувь, невозможность надеть одежду на пораженную зону), и пациенты демонстрируют депрессивный синдром, связанный с нейропатической болью. Для последней группы пациентов, 10% амитриптилиновый крем начинает быть эффективным (потеря 3 пунктов VAS), начиная с одного месяца лечения. Лечение продолжают в течение 3 месяцев (VAS меньше 2/10).

Пример 2

Композиция в форме эмульсии типа масло в воде:

Амитриптилин	15 мг
Глицерилстеарат	1 мг
Другие поверхностно-активные вещества	1 мг
Жидкий парафин	12 мг
Пальмитиновая кислота	1 мг
Стеариновая кислота	1 мг
Пчелиный воск (белый воск)	1 мг
Карбомер	0,1 мг
Глицерин	10 мг
Регулятор pH, по потребности	pH 6,9
Консервант	по потребности
Вода	по потребности, до 100 мг

Композицию в форме крема вводят пациентам, испытывающим нейропатическую боль острой интенсивности (VAS больше 7/10) типа жжения, электрических разрядов, прострела, уколов булавок и иголок, ощущение "отека" в пораженных зонах. Введение крема обеспечивает очень хороший контроль боли через один месяц лечения (VAS в пределах между 0 и 2/10).

Пример 3:

Крем примера 1 наносят один раз, утром и вечером, на болезненные зоны у популяции из 5 пациентов, испытывающих периферическую нейропатическую боль после опоясывающего лишая.

Пациенты чувствуют нейропатическую боль конечностей от умеренной до острой интенсивности (VAS в пределах между 6 и 8/10) типа жжения, электрических разрядов, уколов булавок и иголок, ощущение "отека" в пораженных зонах. Нанесение крема примера 1 на грудную клетку (4) и на бедра (1) является эффективным (VAS 2–3/10) после 15 дней лечения. Через один месяц, боль исчезает (VAS 0/10) у всех пациентов. Леченные пациенты могут прекратить лечение.

Пример 4:

Следующий далее крем приготавливают в форме эмульсии типа масло в воде:

Амитриптилин	10 мг
Глицерилстеарат	2 мг
Сорбитанстеарат	1 мг
Жидкий парафин	8 мг
Цетиарилэтилгексаноат	5 мг
Пальмитиновая кислота	1 мг
Стеариновая кислота	1 мг
Пчелиный воск (белый воск)	2 мг
Карбомер	0,2 мг
Сополимер гидроксиэтилакрилат/ натрий акрилоилдиметилтаурат	0,1 мг
Глицерин	10 мг
Регулятор рН, по потребности	рН 6,9
Консервант	по потребности
Вода	по потребности, до 100 мг

Крем наносят один раз, утром и вечером, на болезненные зоны пациента, испытывающего постдиабетическую периферическую нейропатическую боль.

Пациент чувствует нейропатическую боль острой интенсивности (VAS больше 7/10) типа жжения, электрических разрядов, прострела, уколов булавок и иголок, ощущение "отека" в пораженных зонах. Функциональные последствия являются большими (сложность захвата, когда поражены руки, сложность при ходьбе, когда поражены ноги, невозможность надеть закрытую обувь, сложность с при надевании одежды на пораженную зону). 10% амитриптилиновый крем начинает быть эффективным (потеря 3 пунктов VAS), начиная с момента после одного месяца лечения. Лечение продолжают в течение 3 месяцев (VAS меньше 2/10).

Пример 5:

Лечат 2 пациента, страдающих раком толстой кишки и имеющих режимы терапии R-СНОР как химиотерапию, которые испытывают после 1-ого режима терапии острую нейропатию в руках типа уколов булавок и иголок, очень интенсивное болезненное ощущение холода, VAS 7–8/10. Столкнувшись с интенсивностью нейропатии, 2-ой режим терапии R-СНОР отменен.

За 7 дней перед 2-ым режимом терапии пациенты наносят 10% амитриптилиновый крем на руки и продолжают нанесение в течение 7 дней после режима химиотерапии, не страдая нейропатией (VAS 1–2/10 без болезненного ощущения холода).

Пример 6:

Исследования *ex vivo* чрезкожного поглощения amitriptилина и присутствия фармакологически активного метаболита: нортриптилина.

Композиция в форме крема, содержащего 10% масс amitriptилина гидрохлорида, наносят на образцы кожи человека. Эксперимент повторяют 3 раза с 3 образцами кожи от 3 различных доноров, то есть, так сказать, на 9 образцов. Образцы кожи устанавливают в ячейки Франца и доводят до температуры поверхности $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Препарат, содержащий 10% масс amitriptилина гидрохлорида, наносят посредством его однородного распределения с помощью шпателя, на каждый образец кожи при доле 10 мг на ячейку, соответствующей 5 мг/см^2 кожи.

Образцы кожи промывают через 16 часов после нанесения.

Каждый образец кожи помещают на поглощающую бумагу (с дермой, обращенной вниз) с помощью пинцета.

Роговой слой удаляют с помощью липких лент.

После удаления рогового слоя, образец перфорируют. Затем эпидермис отделяют от дермы. Каждый из них помещают в отдельные флаконы.

Затем различные образцы экстрагируют.

Эти исследования дают возможность отметить, что 90,6%–98% amitriptилина остается на поверхности кожи. В дерме присутствует примерно 74% amitriptилина, по сравнению с 26% в эпидермисе.

Биологическая доступность amitriptилина составляет 22,5 мкг.

Прохождение в кровоток меньше 0,1%, и наблюдается очень низкое биопреобразование amitriptилина в нортриптилин, примерно 25 нг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в фармацевтически приемлемом носителе, пригодном для местного нанесения, от 10% до 30% масс амитриптилина, по отношению к общей массе композиции амитриптилина, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при местном лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

2. Композиция по п.1 для применения при лечении периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией, посредством нанесения на периферические части тела (руки и ноги).

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она содержит от 10% до 20% масс, предпочтительно, от более 10% до 15% масс по отношению к общей массе композиции, амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Композиция по любому из пп.1–3, содержащая амитриптилин как единственный агент для лечения нейропатической боли.

5. Композиция по любому из пп.1–4 для превентивного применения перед лечением с помощью химиотерапии с целью уменьшения или даже предотвращения периферической нейропатической боли, вызываемой химиотерапией.

6. Композиция по любому из пп.1–4 для применения при лечении рака, включающем сеансы химиотерапии, композицию вводят между сеансами химиотерапии для облегчения или предотвращения нейропатической боли, которая может вызываться химиотерапией.

7. Композиция по любому из пп.1–6 для применения при лечении рака, включающем сеансы химиотерапии, причем композицию вводят превентивно перед сеансами химиотерапии, затем в ходе режимов химиотерапии и между ними и продолжают при необходимости после лечения с помощью химиотерапии в зависимости от состояния нейропатической боли.

8. Композиция по любому из пп.1–7 в форме эмульсии типа масло-в-воде, содержащая по меньшей мере жирные вещества, один или несколько гидратирующих активных агентов и неионных поверхностно-активных веществ.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит одно или несколько жирных веществ, предпочтительно выбранных из синтетических, животных, минеральных или растительных масел, силиконовых масел, жирных кислот, жирных спиртов, восков, смол и смесей этих соединений, более предпочтительно, выбранных из минеральных масел, жирных кислот, восков и смесей этих соединений, и в частности, композиция содержит смесь одного или нескольких минеральных масел, одной или нескольких жирных кислот и одного или нескольких восков.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ, выбранных из сложных сорбитановых эфиров, сложных эфиров глицерина и смесей этих соединений.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит один или несколько гелеобразующих агентов, предпочтительно выбранных из карбоксивиниловых полимеров, производных на основе целлюлозы, ксантановых смол, растительных смол, силикатов алюминия/магния, гуаровых смол, полиакриламидных полимеров, акрилатных сополимеров, модифицированных крахмалов и смесей этих соединений, а более предпочтительно, выбранных из карбоксивиниловых полимеров.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно, от 10% до 20% масс, более предпочтительно, более 10% – 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс одного или нескольких поверхностно–активных веществ,
- от 15% до 25% масс одного или нескольких жирных веществ,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких гелеобразующих агентов,
- от 7% до 15% масс одного или нескольких гидратирующих активных агентов,
- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов pH,
- воду.

13. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что она содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно от 10% до 20% масс, более предпочтительно, от 10,5% до 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс одного или нескольких поверхностно–активных веществ, выбранных из сложных сорбитановых эфиров, сложных эфиров глицерина и смесей этих соединений,
- от 15% до 25% масс одного или нескольких жирных веществ, выбранных из минеральных масел, жирных кислот, восков и смесей этих соединений,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких гелеобразующих агентов, выбранных из карбоксивиниловых полимеров,
- от 7% до 15% масс одного или нескольких гидратирующих активных агентов,
- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов pH,
- воду.

14. Композиция по п.12 или 13, отличающаяся тем, что она содержит:

- от 10% до 30%, предпочтительно, от 10% до 20% масс, более предпочтительно, от 10,5% до 15% масс амитриптилина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 2% до 8% масс смеси одного или нескольких сложных сорбитановых эфиров и одного или нескольких сложных эфиров глицерина,
- от 15% до 25% масс смеси одного или нескольких минеральных масел, одной или нескольких жирных кислот и одного или нескольких восков,
- от 0,1% до 4% масс одного или нескольких карбоксивиниловых полимеров,
- от 7% до 15% масс глицерина,

- необязательно, от 0 до 3% масс одного или нескольких консервантов,
- необязательно, от 0 до 1% масс одного или нескольких регуляторов рН,
- воду.

15. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она находится в форме крема.

По доверенности