

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190317 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.20

(22) Дата подачи заявки
2019.07.18

(51) Int. Cl. A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 2018-136147

(32) 2018.07.19

(33) JP

(86) PCT/JP2019/028251

(87) WO 2020/017585 2020.01.23

(71) Заявитель:
СУМИТОМО ДАЙНИППОН ФАРМА
КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Танака Масаясу, Оямада Йосихиро,
Такада Йосинори (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения и/или профилактики боли, более конкретно к лекарственному препарату для наружного применения для лечения и/или предотвращения периферической невропатической боли, лекарственному препарату, содержащему в качестве активного ингредиента N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид.

A1

202190317

202190317

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566220EA/55

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения и/или предотвращения боли, более конкретно, к лекарственному препарату для наружного применения для лечения и/или предотвращения периферической невропатической боли, содержащему в качестве активного ингредиента N2-{{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

Боль в периферических нервах является серьезным симптомом многих заболеваний, и, в зависимости от степени, боль в периферических нервах оказывает значительное влияние на качество жизни человека и может мешать многим видам общих функций человека. Известно, что механизм ощущения боли в периферических нервах заключается в том, что сигнал боли передается от периферических сенсорных нервов в мозг через спинной мозг, что приводит к болезненным ощущениям. Также известно, что в нескольких точках пути задействованы натриевые каналы, и в зависимости от точек воздействия задействованы разные типы натриевых каналов.

Натриевыми каналами в головном мозге являются Nav1.1-Nav1.4 и Nav1.6, а каналами в периферических сенсорных нервах являются Nav1.7-Nav1.9. Другим натриевым каналом, который находится в сердце, является Nav1.5.

[0003]

В качестве обезболивающего для наружного применения, которое действует на натриевые каналы, препараты лидокаина поставляются на коммерческой основе и уже продемонстрировали высокую чрескожную абсорбцию и благоприятное терапевтическое действие на боль. Однако, как сообщается, он проявляет побочные кардиотоксические эффекты, и на его использование в клинической практике налагаются серьезные ограничения. В частности, считается, что лидокаин не только эффективно воздействует на натриевые каналы в периферических нервах, но также влияет на Nav1.5, который влияет на сердце. Кроме того, считается, что даже местное введение лидокаина при наружном применении может повлиять на каналы в сердце, которые существуют глубоко внутри тела. Как правило, такие побочные эффекты затрудняют разработку обезболивающего, использующего натриевые каналы, и особенно серьезной проблемой является получение селективности каналов.

[0004]

Группа исследователей, включающая авторов настоящего изобретения, обнаружила, что бициклическое гетероциклическое соединение с определенной структурой обладает обезболивающим эффектом и ингибирует сенсорный нейрон-

специфический Na-канал (SNS) в периферическом нерве (патентная литература 1).

Однако в патентной литературе 1 описаны только исследования *in vitro* для оценки воздействия на Na-каналы и не приведено никаких соображений относительно фармакокинетических эффектов, включая чрескожное всасывание. Чтобы применять в виде местного введения в периферический участок, необходимо было изучить фармакокинетические эффекты с точки зрения эффективности чрескожного всасывания и метаболизма, а также изучить применимость составов, подходящих для местного введения, и стабильность составов. Учитывая возможность вышеуказанных побочных эффектов лидокаина, также необходимо было изучить селективность натриевых каналов. При их изучении было непросто выбрать из многих соединений, описанных в патентной литературе 1, некоторые используемые соединения и уменьшить побочные эффекты, при этом обеспечивая селективность натриевых каналов.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

[0005]

[Патентная литература 1] WO 2010/074193

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0006]

Объектом настоящего изобретения является лекарственный препарат для наружного применения для лечения периферической невропатической боли

СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ

[0007]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для разработки настоящего изобретения, а затем обнаружили, что среди различных соединений, описанных в патентной литературе 1, для лекарственного препарата для наружного применения с точки зрения чрескожного всасывания подходит N2-{{1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}-L-аланинамид, а лекарственный препарат обладает также хорошим свойством стабильности при хранении. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что лекарственный препарат обладает обезболивающим эффектом, сравнимым с мазевым препаратом лидокаина, который является имеющимся анальгетическим препаратом, и, что неожиданно, лекарственный препарат обладает замечательной стабильностью, намного превосходящей препарат лидокаина с точки зрения уменьшения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0008]

Настоящее изобретение описывается следующим образом:

Пункт 1.

Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая N2-{{1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[0009]

Пункт 2.

Композиция в соответствии с пунктом 1, дополнительно содержащая внешнюю основу, которая содержит по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей вазелин (например, белый или желтый), гелеобразные углеводороды (например, Plastibase (гелеобразные углеводороды)), парафины (например, жидкий парафин), ланолин, водный ланолин, ланолиновый спирт, полиэтиленгликоль, силикон, воски (например, пчелиный воск), растительное масло, свиной жир, сквалан и восковую мазь.

[0010]

Пункт 3.

Композиция в соответствии с пунктом 1 или 2, где активный ингредиент содержится в диапазоне 0,01% (мас./об.)-10% (мас./об.).

[0011]

Пункт 4.

Композиция в соответствии с любым из пунктов 1-3, которая практически не содержит воды.

[0012]

Пункт 5.

Композиция в соответствии с любым из пунктов 1-4, где фармацевтическая композиция для наружного применения находится в дозированной форме в виде линимента, пластыря или спрея (или аэрозоля).

[0013]

Пункт 6.

Композиция в соответствии с пунктом 5, где линимент представляет собой мазь.

[0014]

Пункт 7.

Композиция в соответствии с любым из пунктов 1-6 для применения при лечении и/или предотвращении боли.

[0015]

Пункт 8.

Композиция в соответствии с пунктом 7, где боль представляет собой периферическую невропатическую боль.

[0016]

Пункт 9.

Композиция в соответствии с любым из пунктов 1-8, где активный ингредиент содержится в таком количестве, что за один раз путем местного наружного введения может быть введен 0,1 мг или более активного ингредиента.

ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017]

Ожидается, что лекарственный препарат для наружного применения по

настоящему изобретению будет полезным лекарством для лечения боли, поскольку он обладает хорошим свойством чрескожного всасывания и имеет хорошую стабильность при хранении, проявляет хороший обезболивающий эффект, сравнимый с существующим лекарством для наружного применения лидокаином при местном применении и имеет меньшее влияние на сердце, и, таким образом, нарушение взаимосвязи между обезболивающим эффектом и побочными эффектами на сердце больше, чем у лекарства для наружного применения лидокаина.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0018]

N2-{[1-Этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид по настоящему изобретению (именуемый в дальнейшем как «настоящее соединение») представляет собой соединение, описанное в патентной литературе 1.

[0019]

Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению включает соль, образованную взаимодействием основной функциональной группой, имеющейся в вышеуказанном настоящем соединении, и кислотой. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают гидрохлорид, гидробромид, сульфат, нитрат, ацетат, трифторацетат, метансульфонат, толуолсульфонат и цитрат.

[0020]

Термин «боль», используемый в настоящем документе, относится к боли, ощущаемой периферическим нервом, и соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения боли, затрагивающей периферический нерв, такой как С-волокно и Аδ-волокно; спонтанной боли, такой как онемение, ощущение жжения, тупая боль, колющая боль и стреляющая боль; невропатической боли, сопровождающейся гипералгезией в результате механического или теплового и холодового раздражения или аллодинии; ноцицептивной боли; воспалительной боли; невропатии мелких волокон; эритромелалгии; или пароксизмального сильного болевого расстройства и так далее. Термин «невропатическая боль», используемый в настоящем документе, включает, например, диабетическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невропатию, вызванную химиотерапией, боль при раке, повреждение сенсорных нервов, вызванное вирусной инфекцией при синдроме иммунодефицита человека, невралгию тройничного нерва, комплексный региональный болевой синдром, рефлекторную симпатическую дистрофию, невралгию после операции на пояснице, фантомную боль в конечностях, боль после травмы спинного мозга, стойкую послеоперационную боль, воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, алкогольную нейропатию, захватную периферическую нейропатию, ятрогенную нейропатию, внезапное сенсоневральное расстройство, нейропатию, вызванную недоеданием, радиационно-индуцированную нейропатию, радикулопатию, токсическую периферическую нейропатию, травматическую периферическую нейропатию, отрывное повреждение плечевого сплетения,

языкоглоточную невралгию, аутоиммунную нейропатию, синдром хронического конского хвоста, боль в конечностях и эритромелалгию. Ноцицептивная боль или воспалительная боль включает боль в пояснице, боль в спине, боль в животе, хронический ревматоидный артрит, боль из-за остеоартрита, мышечную боль, острую послеоперационную боль, боль при переломах и боль после ожоговой травмы. Кроме того, настоящее соединение и его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики дизурии. Термин «дизурия», как используется в настоящем документе, включает частое мочеиспускание, боль в мочевом пузыре, вызванную гиперплазией простаты.

[0021]

Для усиления его действия настоящее соединение можно использовать в комбинации, например, с нестероидным противовоспалительным агентом, таким как цекоксиб, ибупрофен, локсопрофен, ацетаминофен и диклофенак; стероидным противовоспалительным агентом, таким как дексаметазон и преднизолон; и опиоидным анальгетиком, таким как трамадол, морфин и оксикодон. Настоящее соединение также может использоваться в комбинации с противоэпилептическим агентом, таким как прегабалин и карбамазепин, ингибитором альдозоредуктазы, таким как эпалрестат, лекарственным средством на основе простагландина, таким как лимапрост альфадекс, антидепрессантом, таким как амитриптилин и дулоксетин, противосудорожным агентом, средством против тревожности, агонистом дофаминовых рецепторов, средством против паркинсонизма, гормональным препаратом, лекарством от мигрени, антагонистом бета-адренергических рецепторов, средством против деменции и средством для улучшения настроения. Предпочтительный агент, объединенный с настоящим соединением и его фармацевтически приемлемой солью, включает противоэпилептический агент, такой как прегабалин и карбамазепин, антидепрессант, такой как амитриптилин и дулоксетин, наркотический анальгетик, такой как морфин, оксикодон и трамадол, противовоспалительное средство, такое как ацетаминофен, диклофенак и дексаметазон, ингибитор альдозоредуктазы, такой как эпалрестат, и производное простагландина, такое как лимапрост альфадекс. Для уменьшения побочных эффектов настоящее соединение также может быть объединено с агентом, таким как противорвотное средство и средство, вызывающее сон. Настоящее соединение и сопутствующее лекарственное средство для комбинированного применения можно вводить в любое подходящее время и можно вводить субъекту лечения одновременно или с любыми подходящими интервалами. Настоящее соединение может быть приготовлено в виде единой стандартной лекарственной формы с сопутствующим лекарством, или настоящее соединение и сопутствующее лекарственное средство вводятся в отдельных составах или посредством отдельных путей введения. Доза сопутствующего лекарственного средства может быть необязательно выбрана на основе дозы для клинического применения. Соотношение настоящего соединения и сопутствующего лекарственного средства может быть необязательно выбрано в зависимости от объекта лечения, пути введения, целевого

заболевания, симптомов и их комбинации. Когда объектом лечения является человек, можно использовать от 0,01 до 1000 частей по массе сопутствующего лекарственного средства на 1 часть по массе настоящего соединения.

[0022]

Термин «фармацевтическая композиция для наружного применения», используемый в настоящем документе, относится к композиции, в которой лекарственный компонент непосредственно воздействует на болезненный участок путем чрескожного или чресслизистого введения, имеющей лекарственную форму в виде линимента, пластыря или спрея (или аэрозоля). Примеры линимента включают пластырь, мазь, крем, гель, линимент и лосьон, и примеры пластыря включают катаплазму, тейп, припарку и пластырь. Предпочтительно, композиция включает линимент, пластырь и спрей (или аэрозоль) с низким содержанием воды.

[0023]

Настоящая композиция представляет собой жидкую или полутвердую композицию в виде линимента, или полутвердую или твердую композицию в виде пластыря, или композицию в виде тумана, порошка, пены или пасты в качестве спрея (или аэрозоля). С точки зрения стабильности при хранении настоящего соединения композиция, предпочтительно, имеет низкое содержание воды. Предпочтительно, но этим не ограничивается, чтобы содержание воды в композиции составляло 5% или менее от общей массы композиции, более предпочтительно, 3% или менее, еще более предпочтительно, 1% или менее, еще более предпочтительно, 0,5% или менее, и, еще более предпочтительно, 0,1% или менее. Термин «практически не содержит воды», используемый в настоящем документе, означает содержание воды, меньшее или равное такому содержанию воды, чтобы вода не оказывала значительного влияния на стабильность при хранении настоящего соединения. В частности, предпочтительно, чтобы содержание воды в композиции составляло 5% или менее от общей массы композиции, более предпочтительно, 3% или менее, еще более предпочтительно, 1% или менее, еще более предпочтительно, 0,5% или менее, и, все же более предпочтительно, 0,1% или менее.

[0024]

Линиментная фармацевтическая композиция для наружного применения в настоящем документе включает, в частности, жидкую или полутвердую композицию, такую как пластырь, мазь, крем, гель, линимент или лосьон, и предпочтительной является мазь, имеющая низкое содержание воды. Мазь включает пероральную мазь и офтальмологическую мазь.

Растворитель или основание, входящие в композицию по настоящему изобретению, конкретно не ограничиваются его типом или свойством и могут быть гидрофильными или гидрофобными, такими как маслянистые, и могут использоваться при необязательном смешивании или эмульгировании с различными многими видами растворителей или основ. Растворитель или основа включают, например, вазелин

(например, белый или желтый), гелеобразные углеводороды (например, Plastibase (зарегистрированная торговая марка)), парафины (например, жидкий парафин), ланолин, водный ланолин, ланолиновый спирты, полиэтиленгликоль, силикон, воски (например, пчелиный воск), растительные масла, свиной жир, сквалан и восковые мази для маслянистых компонентов, и включают воду, глицерол, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, этанол и изопропанол для водных компонентов. Растворитель или основа в настоящем документе, предпочтительно, являются маслянистыми.

[0025]

Содержание настоящего соединения или его фармацевтически приемлемой соли в линимент составляет, предпочтительно, но этим не ограничивается, 0,01-10% по массе, более предпочтительно, 0,1-6% по массе, и, особенно предпочтительно, 0,3-3% по массе.

[0026]

Линиментная композиция в настоящем документе может содержать добавки, которые используются в области фармацевтики и косметики, в зависимости от лекарственной формы или пути введения композиции, а также от указанного выше растворителя или основы. Такие добавки включают, например, желирующие агенты, спирты, многоатомные спирты, масла, воски, углеводороды, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, эмульгаторы, солюбилизаторы, регуляторы pH, антиоксиданты, пластификаторы, загустители, увлажнители, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и усилители трансдермального всасывания. В частности, спирты включают, например, бензиловый спирт, цетиловый спирт, лауриловый спирт, деканол, олеиловый спирт, октилдодеканол и октиловый спирт. Многоатомные спирты включают, например, этиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, глицерин и 1,3-бутиленгликоль. Масла включают, например, кунжутное масло, соевое масло, касторовое масло и оливковое масло. Воски включают, например, пчелиный воск полиоксиэтиленсорбитола, микрокристаллический воск и смешанный воск цетанола и моностеарата полиэтиленгликоля. Углеводороды включают, например, сквалан, сквален и жидкий парафин. Жирные кислоты включают, например, олеиновую кислоту, бегеновую кислоту, миристиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Сложные эфиры жирных кислот включают, например, изопропилмиристат, диизопропиладипат, диэтилсебагинат и октилдодецилмиристат. Эмульгаторы включают, например, простой алкиловый эфир полиоксиэтилена, гидрированное касторовое масло полиоксиэтилена, сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, сложный эфир глицерина и жирной кислоты и простой алкилглицериловый эфир. Солюбилизаторы включают, например, изопропанол, олеиновую кислоту, этилолеат, полисорбат 80, безводный этанол и никотинамид. Регуляторы pH включают, например, соляную кислоту, гидроксид натрия, меглумин, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, триизопропаноламин и моноэтаноламин. Антиоксиданты включают, например, 2-меркаптобензимидазол, пальмитоил-L-аскорбиновую кислоту, 3(2)-трет-бутил-4-метилфенол, пропилгаллат, α -токоферол, 1,3-бутиленгликоль,

бензотриазол, L-аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, гидросульфит натрия и эдетат натрия. Пластификаторы включают, например, жидкий парафин, очищенный ланолин, сквалан, сквален, оливковое масло, кунжутное масло, масло камелии, персиковое масло, арахисовое масло, изопропилмиристат, олеилолеат, диизопропиладипат и триглицерид жирных кислот со средней длиной цепи. Консерванты включают, например, алкилпарагидроксибензоат, бензойную кислоту и бензоат натрия. Загустители включают, например, целлюлозы, такие как метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, нитроцеллюлозу и катионную целлюлозу, ксантановую камедь, гуаровую камедь, катионную гуаровую камедь, крахмал, катионный крахмал, гиалуронат натрия, альгиновую кислоту, каррагинан, карбоксилвиниловый полимер, полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль. Стабилизаторы включают, например, L-аспартат, L-аргинин, L-лейцин, L-метионин, бензоат натрия, этанол, эдетат натрия, хлорид аммония, хлорид натрия, лимонную кислоту, цитрат натрия, глицин, кунжутное масло, ацетат натрия, оксид цинка, диэтаноламин, винную кислоту, стеариновую кислоту, D-сорбит, D-маннит, бикарбонат натрия, мочевины, глицерин, белый мягкий сахар, глюкозу, пропиленгликоль, полисорбат 80 и макрогол 400. Ароматизаторы включают, например, l-ментол, dl-ментол, ментоловое масло, эвкалиптовое масло, масло лаванды, розовое масло и апельсиновое масло. Усилители чрескожного всасывания включают, например, уксусную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, бутилацетат, этиллактат, цетиллактат, пропиленкарбонат, кротамитон, N-метил-2-пирролидон, триацетин, триглицерид среднецепочечных жирных кислот, диглицерид среднецепочечных жирных кислот, моноглицерид среднецепочечных жирных кислот, метилизобутилкетон, триэтаноламин, лецитин и полибутилен.

[0027]

Композиция в виде спрея (или аэрозоля) в настоящем документе включает компонент состава, такой как носитель, в котором должно быть растворено лекарственное средство, спирты, которые усиливают эффект чрескожного или чресслизистого всасывания при распылении лекарства и увеличивают растворимость лекарства, загуститель для поддержания размера частиц лекарственного средства при распылении и пропеллент для распыления раствора, содержащего лекарственное средство.

[0028]

Характерные примеры вышеуказанного пропеллента включают сжиженный газ, такой как LPG (то есть сжиженный нефтяной газ, который в основном содержит пропан, изобутан и н-бутан), н-пентан, изопентан, диметиловый эфир и заменители хлорфторуглерода CFC, такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан и 1,1-дифторэтан, и их можно использовать по отдельности или в комбинации с двумя или более из них. Вышеупомянутый сжиженный газ также может быть объединен со сжатым газом, таким как воздух, азот, кислород, диоксид углерода и монооксид азота.

[0029]

Характерные примеры вышеуказанных загустителей включают целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, нитроцеллюлоза и катионная целлюлоза, ксантановую камедь, гуаровую камедь, катионную гуаровую камедь, крахмал, катионный крахмал, гиалуронат натрия, альгиновую кислоту, каррагинан, карбоксилвиниловый полимер, полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, и они могут использоваться по отдельности или в комбинации двух или более из них.

[0030]

Характерные примеры вышеуказанных спиртов, предпочтительно, включают моновалентные низшие спирты и многоатомные спирты. Характерные примеры моновалентных низших спиртов включают спирты с 2-4 атомами углерода, такие как этанол, денатурированный этанол, н-пропанол, изо-пропанол, н-бутанол и изо-бутанол. Примеры многоатомных спиртов включают этиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, глицерол и 1,3-бутиленгликоль.

[0031]

Пластырь в настоящем документе включает основу и адгезивный слой, который нанесен по меньшей мере на одну сторону основы, и адгезивный слой содержит настоящее соединение или его фармацевтически приемлемую соль, а также компоненты композиции, такие как пластификатор, агент для повышения клейкости и промотор абсорбции.

[0032]

Настоящее соединение или его фармацевтически приемлемая соль содержится в адгезивном слое пластыря в настоящем документе в количестве, но не ограничиваясь этим, от 30 до 80 мас.% и, предпочтительно, от 40 до 70 мас.% от общей массы адгезивного слоя пластыря в данном документе.

[0033]

Предпочтительно, в качестве пластификатора пластырь содержит по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей жидкий парафин, сквалан, изопропилмиристат, оливковое масло, масло камелии, персиковое масло и арахисовое масло. Примешиваемое количество пластификатора предпочтительно составляет от 1 до 70% по весу от общей массы клеевого слоя.

[0034]

Предпочтительные примеры вещества для повышения клейкости включают, но не ограничиваются ими, алициклические насыщенные углеводородные смолы (например, нефтяные смолы), терпеновые смолы, канифольные смолы, смолы на основе эфиров канифоли и маслорастворимые фенольные смолы.

[0035]

Промотор абсорбции может представлять собой соединение, которое проявляет эффект промотирования абсорбции на коже, и предпочтительные примеры включают, но не ограничиваются ими, жирную кислоту, алифатический спирт, сложный эфир жирной кислоты, простой эфир жирной кислоты, ароматическую органическую кислоту, ароматический спирт, сложный эфир ароматической органической кислоты и простой эфир ароматической органической кислоты.

[0036]

Пластырь по данному описанию может также необязательно содержать другие добавки, такие как сшивающий агент, консервант и наполнитель.

[0037]

Основа может быть основой, которая обычно используется для пластырей, и материалы, используемые для основы, предпочтительно, включают, но не ограничиваются ими, полиэфиры, такие как полиэтилентерефталат (ПЭТ), полибутилентерефталат и полиэтиленнафталат; полиолефины, такие как полиэтилен и полипропилен; нейлон; поликарбонаты; и металлы, такие как алюминий. Основа, предпочтительно, используется в виде пленок, тканей, фольги и пористых листов или их многослойной формы.

[0038]

На пластырь, описанный в настоящем документе, может быть нанесена снимаемая прокладка с другой стороны адгезивного слоя, находящегося на основе. Такая антиадгезионная пленка представляет собой антиадгезионную пленку для покрытия и защиты адгезивного слоя и может быть такой, которая обычно используется для пластырей, и не ограничивается. Примеры такой антиадгезионной прокладки включают такие материалы, как полимерные пленки, включая полиэфир (например, полиэтилентерефталат, полиэтиленнафталат и полибутилентерефталат) и полиолефин (например, полиэтилен и полипропилен); бумага; и производные целлюлозы. Предпочтительно, сторона, примыкающая к адгезивному слою, покрыта силиконом или тефлоном (зарегистрированная торговая марка) и обработана смазкой для форм. В частности, предпочтительной является пленка из полиэтилентерефталата, обработанная силиконом.

[0039]

Обычно адгезионный слой на пластыре в настоящем документе, предпочтительно, имеет толщину от 30 до 500 мкм, более предпочтительно, от 40 до 300 мкм и, еще более предпочтительно, от 50 до 200 мкм, но не ограничивается этим.

ПРИМЕРЫ

[0040]

В дальнейшем настоящее изобретение проиллюстрировано примерами, сравнительными примерами и различными тестами, но настоящее изобретение ими не ограничивается.

В следующих примерах настоящее соединение N2-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид сокращенно обозначается как «соединение

А».

[0041]

Мазевые составы были приготовлены в следующих примерах 1-6 и сравнительном примере 1, составы для пластырей были приготовлены в примерах 7 и 8, и гелевый состав был приготовлен в примере 9.

Пример 1

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 92% по массе белого вазелина, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0042]

Пример 2

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 91% по массе белого вазелина и 1% по массе воды для инъекции, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0043]

Пример 3

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 89% по массе белого вазелина и 3% по массе воды для инъекции, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0044]

Пример 4

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 87% по массе белого вазелина и 5% по массе воды для инъекции, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0045]

Сравнительный пример 1

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 82% по массе белого вазелина и 10% по массе воды для инъекции, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0046]

Пример 5

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 92% по массе гелеобразного углеводорода, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0047]

Пример 6

К 44% по массе олеиновой кислоты добавляли 6% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. Добавляли 50% по массе гелеобразного углеводорода, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых состава.

[0048]

Пример 7. Приготовление состава для пластыря (приготовление адгезива на каучуковой основе)

0,5 г полиизобутилена (Oppanol N-100: BASF SE), 0,24 г жидкого парафина (HICALL M-352; KANEDA Co., Ltd), 0,3 г полибутена (полибутен Nisseki HV-300F; JXTG Energy Corporation) и 0,6 г алициклической насыщенной углеводородной смолы (Arkon P-100; Arakawa Chemical Industries, Ltd.) растворяли в 6 мл тетрагидрофурана с получением адгезивного слоя.

К 0,14 г олеиновой кислоты добавляли 0,02 г соединения А, и после подтверждения растворения добавляли 0,2 г изопропилмиристата. Добавляли приготовленный выше адгезивный слой и смесь хорошо перемешивали с получением смешанного раствора. Полученную смесь наносили на основу и сушили при комнатной температуре в течение суток так, чтобы адгезивный слой после высыхания имел толщину около 60 мкм. Затем к нему прикрепляли съемную прокладку, чтобы обеспечить состав тайпа. Содержание соединения А в составе составляло 1% по массе.

[0049]

В качестве основы использовали 50,8 мкм полиэтилентерефталата от 3M Healthcare Company и/или ламинатную пленку из сополимера этилена и винилацетата (Scotchpak # 9732). В качестве разделительной прокладки использовали Bynasheet 64S-018B от Fujimori Kogyo Co., Ltd.

[0050]

Пример 8. Приготовление состава для пластыря (приготовление адгезива на основе акрила)

Смешивали 0,854 г адгезива на основе акрила (DURO-TAK 387-2287, Henkel AG & Co. KGaA, 51% по массе твердого вещества), 0,3 мл этилацетата и олеиновой кислоты так, чтобы соотношение содержания олеиновой кислоты в адгезивном слое составляло 10%. К этой смеси добавляли соединение А, растворенное в 0,4 мл метанола, так, чтобы содержание соединения А составляло 3% в адгезивном слое. Смесь достаточно перемешивали, чтобы получить смесь. Полученную смесь наносили на основу и сушили при комнатной температуре в течение суток так, чтобы после сушки адгезивный слой имел толщину около 60 мкм. Затем к нему прикрепляли антиадгезионную пленку, чтобы получить тайп.

[0051]

Пример 9. Приготовление гелевого состава

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 1% по массе соединения А, и смесь перемешивали для растворения. К смеси добавляли 6,4 мас.% гидрогенизированных фосфолипидов сои (LECINOL S-10; Nikko Chemicals Co., Ltd), 27,6 мас.% триглицерида

среднецепочечных жирных кислот (Triester F-810; Nikko Chemicals Co., Ltd), 4,6% по массе триизоктаноата глицерина (Trifat S-308; Nikko Chemicals Co., Ltd), 12,9% по массе октилдодецилмиристата (ODM-100; Nikko Chemicals Co., Ltd), 5,5% по массе микрокристаллического воска (очищенный микрокристаллический воск; Nikko Rika Corporation), 3,0% по массе пальмитата декстрина (пальмитат декстрина N; Nikko Chemicals Co., Ltd), 2,0% по массе моностеарилглицерилового эфира (батиловый спирт EX; Nikko Chemicals Co., Ltd), 25,0% по массе белого петролатума и 8,0% по массе жидкого парафина. Смесь равномерно диспергировали при обычной температуре, нагревали до 90°C и перемешивали до растворения. Затем смесью заполняли контейнер и охлаждали с получением гелевого состава.

[0052]

Контрольный пример 1

К 7% по массе олеиновой кислоты добавляли 93% по массе белого вазелина, и смесь равномерно перемешивали и замешивали с образованием мазевых составов.

[0053]

Испытание 1. Испытание на стабильность при хранении мазевых составов

Ускоренные испытания стабильности были проведены для мазевых составов, полученных в примерах 1-4 и в сравнительном примере 1. Полипропиленовый горшок для мази вместимостью 6 мл заполняли примерно 5 г каждого состава мази сразу после приготовления и хранили при температуре 60°C. Что касается содержания лекарственного средства после хранения, мазевые составы отвешивали из сосудов для мазей: туда добавляли 2 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали; Далее добавляли 2 мл 50% раствора метанола и смесь перемешивали; и смесь разделяли центрифугированием, и полученный водный слой измеряли с помощью ВЭЖХ.

(Условия ВЭЖХ)

Колонка: Gemini/NX-C18 3 мкм(4,6 диам.×100 мм)

Подвижная фаза А: 10 мМ фосфорнокислотный буфер (pH 7,4)

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Температура колонки: 30°C

Скорость потока: 2,0 мл/мин

Детектор: ультрафиолетовый абсорбциометр (длина волны измерения: 220 нм)

Подача подвижных фаз: градиент концентрации регулировали путем изменения соотношения в смеси подвижной фазы А и подвижной фазы В следующим образом:

Время после инъекции (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0-17,5	65-30	35-70
17,5-37,5	30	70
37,5-38	30-65	70-35
38-48	65	35

[0054]

Состав препарата, оставшийся после хранения, показан в следующей таблице:

Результаты испытания на стабильность при хранении мазевых составов (содержимое препарата, оставшееся после хранения при 60°C)

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный пример 1
Хранение 1 неделю	98,5	96,2	95,8	94,7	93,8

[0055]

Испытание 2. Измерение обезболивающего эффекта на модели перевязки пятого поясничного нерва

Ингибирующие эффекты соединения А и лидокаина на невропатическую боль были подтверждены оценкой анальгетического эффекта на модели лигирования пятого поясничного нерва (SNL: лигатура спинального нерва).

Модель SNL была приготовлена методом Kim and Chung (Pain 50, 355-363, 1992) с его частичной модификацией. В частности, самцов крыс линии Вистар в возрасте 5 недель анестезировали ингаляцией пентобарбиталом и изофлураном, и под анестезией обнажали односторонний пятый поясничный нерв. Затем пятый поясничный нерв перевязывали шелковой хирургической нитью для получения модели SNL.

Оценка анальгетического эффекта проводилась с помощью теста фон Фрея. В частности, животным в подушечку лапки на задней конечности животного на стороне операции вводили нити фон Фрея. Пороги реакции (пороги отдергивания лапы 50%) на механическую стимуляцию рассчитывали по формуле в соответствии с методом Чаплана (Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994).

Через 7 дней после приготовления модели SNL предварительное исследование показало, что пороги реакции задней конечности на стороне операции у животных значительно снижались. Соответственно, обезболивающий эффект испытуемых соединений оценивался в любой день от 7 до 10 дней после операции SNL. Пороги реакции измеряли за один и два дня до оценки испытуемых соединений, и среднее измеренных значений определяли как порог реакции перед введением испытуемых соединений.

Животных разделяли на три группы (n=9) так, чтобы было небольшое различие в среднем значении пороговых значений реакции каждой группы перед введением испытуемых соединений, и каждая группа имела небольшое изменение пороговых значений реакции. Через день после разделения на группы вводили испытуемые соединения. Для группы, получавшей соединение А, использовали мазевый состав по примеру 1, для группы, получавшей лидокаин, использовали 5%-ную лидокаиновую мазь (Фармакопоя США), которую можно приобрести у компании Taro Pharmaceuticals USA, Inc. в США, и для группы, получавшей носитель, использовали мазь из контрольного

примера 1. Введение испытуемого соединения осуществляли путем нанесения примерно 10 мг каждого препарата на медицинскую клейкую пленку и прикрепления пленки к подушечке стопы крысы SNL на стороне операции под анестезией с ингаляцией изофлурана. Через час после нанесения пленку удаляли, а еще через час после этого оценивали пороги реакции после введения исследуемого соединения. После оценки сразу брали кровь из шейной вены и измеряли концентрацию в плазме исследуемого соединения.

Эффективность анальгетического эффекта испытуемого соединения показана как расширенный диапазон пороговых значений реакции $\pm$ стандартная ошибка (g) по следующей формуле:

(Порог реакции после введения испытуемого соединения)-

Порог реакции перед введением испытуемого соединения).

[0056]

(Результаты испытания)

Диапазон расширения пороговых значений реакции для групп, получавших носитель, соединение А и лидокаин, составлял $0,0 \pm 0,37$ г, $2,2 \pm 0,56$ г и $4,1 \pm 0,62$ г, соответственно. Диапазон увеличения пороговых значений реакции в группах, получавших соединение А и лидокаин, был статистически значимо увеличен по сравнению с таковым в группе, получавшей носитель. Однако не было статистически значимой разницы между диапазонами увеличения пороговых значений реакции в группах, получавших соединение А и лидокаин. Концентрации соединения А и лидокаина в плазме составляли 25,2 нг/мл и 132,6 нг/мл, соответственно.

Приведенные выше результаты показали, что соединение А в мазевом составе по примеру 1 всасывается чрескожно, и хороший анальгетический эффект проявляется на крысах модели SNL, которая представляют собой патологическую модель животных. Обезболивающий эффект был сопоставим с эффектом препарата лидокаина.

[0057]

Испытание 3. Фармакологическое исследование безопасности сердечно-сосудистой системы

Действие соединения А или лидокаина на сердечно-сосудистую систему изучали по влиянию на параметры ЭКГ (электрокардиограммы) у морских свинок под анестезией. Оценка ЭКГ морских свинок проводилась под наркозом с внутрибрюшным введением смешанного раствора уретана и α -хлоралозы. Морских свинок под анестезией оставляли в положении лежа на спине, и в правую шейную вену помещали канюлю. В качестве растворителя, в котором должно было растворяться исследуемое соединение, использовали растворитель, приготовленный из 20% полиэтиленгликоля 400, 10% диметилформамида, 10% этанола и 0,6% молочной кислоты. Соединение А, растворенное в растворителе в дозе 30 мг/кг, лидокаин, растворенный в растворителе в дозе 15 мг/кг, или растворитель непрерывно вводили внутривенно через канюлю с постоянной скоростью в течение 30 минут. В связи с эффективностью действия лидокаина на ЭКГ

интервал PR показан как скорость изменения (%) по следующему уравнению:

$$\{(\text{Интервал PR через 30 минут после введения}) - (\text{интервал PR перед введением})\} / (\text{интервал PR перед введением}) \times 100.$$

Интервал QRS и интервал QTc показаны как скорости изменения (%) аналогичными уравнениями.

Через 10 минут, 20 минут и 30 минут после начала введения брали кровь из левой шейной вены и измеряли концентрации в плазме соединения А и лидокаина.

[0058]

(Результаты испытания)

Через 30 минут после введения в группе носителя интервал PR увеличивался на 15,2%, интервал QRS увеличивался на 8,4%, а интервал QTc увеличивался на 6,0%.

Через 30 минут после введения в группе лидокаина интервал PR увеличивался на 35,1%, интервал QRS увеличивался на 44,5%, а интервал QTc увеличивался на 15,8%. Наблюдалась статистически значимая разница между скоростью изменения каждого параметра в группе лидокаина и в группе носителя. Максимальная концентрация лидокаина в плазме в дозе 15 мг/кг составляла 3,57 мкг/мл.

Через 30 минут после введения в группе соединения А интервал PR увеличивался на 22,3%, интервал QRS увеличивался на 10,3%, а интервал QTc увеличивался на 9,0%. Статистически значимой разницы между скоростями изменения каждого параметра в группе соединения А и в группе носителя не было. Максимальная концентрация соединения А в плазме при дозе 30 мг/кг составляла 16,9 мкг/мл.

[0059]

Из приведенных выше результатов влияние соединения А на сердечно-сосудистую систему не наблюдалось, пока доза не увеличилась до 30 мг/кг. С другой стороны, влияние лидокаина на параметры ЭКГ наблюдалось в дозе 15 мг/кг.

В сочетании с результатами, полученными на модели эффективности лекарственного средства, не наблюдали влияния соединения А на сердечно-сосудистую систему, даже когда его концентрация в плазме была примерно в 670 раз выше, чем та, при которой проявлялся обезболивающий эффект. С другой стороны, влияние лидокаина на параметры ЭКГ наблюдалось, когда его концентрация в плазме была примерно в 27 раз выше, чем та, при которой проявлялся обезболивающий эффект. Таким образом, было обнаружено, что соединение А имеет более высокий уровень безопасности, чем лидокаин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая внешнюю основу, которая содержит по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из вазелина (белого или желтого), гелеобразных углеводов, парафинов, ланолина, водного ланолина, ланолиновых спиртов, полиэтиленгликоля, силикона, оскос, растительных масел, свиного жира, сквалана и простых мазей.

3. Композиция по п.1 или 2, где активный ингредиент содержится в диапазоне 0,01% (мас./об.)-10% (мас./об.).

4. Композиция по любому из пп.1-3, которая практически не содержит воды.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где фармацевтическая композиция для наружного применения находится в лекарственной форме в виде линимента, пластыря или спрея (или аэрозоля).

6. Композиция по п.5, где линимент представляет собой мазь.

7. Композиция по любому из пп.1-6, для применения при лечении и/или предотвращении боли.

8. Композиция по п.7, где боль представляет собой периферическую невропатическую боль.

9. Композиция по любому из пп.1-8, где активный ингредиент содержится в таком количестве, что 0,1 мг или более активного ингредиента может быть введено за один раз путем местного наружного введения.

По доверенности