

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290952** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.06.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/497* (2006.01)  
*A61P 25/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.09.25

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ ТРАЗОДОНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ И СПОСОБ  
ЛЕЧЕНИЯ ИМИ**

---

(31) 62/906,166

(32) 2019.09.26

(33) US

(86) PCT/EP2020/077017

(87) WO 2021/058810 2021.04.01

(71) Заявитель:  
АНДЖЕЛИНИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

**Калисти Фабрицио, Раньи Лорелла,  
Тонджани Серена, Пиколло Росселла,  
Оджиану Лаура (IT)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к тразодону для применения при лечении бессонницы в педиатрической популяции, где указанная педиатрическая популяция имеет умственную отсталость или нарушение развития нервной системы. Изобретение также относится к педиатрической композиции с концентрацией тразодона, составляющей от 0,1 до 4%, и педиатрически подходящими эксципиентами.

**202290952**

**A1**

**A1**

**202290952**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573770EA/019

### КОМПОЗИЦИИ ТРАЗОДОНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИМИ

#### ОБЛАСТЬ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу лечения бессонницы в педиатрической популяции и разработке стабильных фармацевтических композиций, подходящих для введения пациентам детского возраста.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Тразодон является антидепрессантом, который проявляет свою активность как антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина. Он показан в первую очередь для лечения депрессии у пациентов, которые не реагируют на антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Благодаря комбинации антагонистического действия на серотонинергические рецепторы и ингибирования обратного захвата серотонина тразодон продемонстрировал уникальную терапевтическую гибкость, что дало возможность его потенциального использования при широком спектре сопутствующих заболеваний большого депрессивного расстройства, а также по незарегистрированным показаниям, включая бессонницу. Снотворный эффект тразодона достигается быстро, с возможными благоприятными эффектами на архитектуру и качество сна у пациентов с депрессией.

Тразодон также проявляет седативное действие, при этом обзоры показывают, что бессонница является наиболее распространенной причиной его назначения по незарегистрированным показаниям и применения у взрослых и пациентов детского возраста (Blackmer A. B, and Feinstein J. A., "Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review", *Pharmacotherapy* 2016, 36(1):84-98 2016).

Фактически, бессонница представляет собой распространенную проблему у детей с нарушениями развития нервной системы, влияя на качество жизни как детей, так и их семей и способствуя усугублению поведенческих нарушений.

В статье Owens J. A. et Al "Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey", *Sleep Medicine* 2010, 11: 692-700, раскрывается, что тразодон является наиболее часто назначаемым по незарегистрированным показаниям лекарственным средством от бессонницы для детей с аффективными и тревожными расстройствами (MD и AD) и вторым наиболее часто назначаемым препаратом для детей как с гиперактивным расстройством с дефицитом внимания (ADHD), так и с умственной отсталостью/задержкой развития (MR/DD).

Однако, несмотря на благоприятные отдельные сообщения об использовании тразодона при бессоннице у детей, по-прежнему отсутствуют контролируемые клинические испытания для оценки его эффективности и безопасности, а также соответствующих дозировок для детей. На самом деле, хотя клиническую фармакокинетику (ПК) тразодона широко изучали у взрослых, детали, относящиеся к

метаболизму trazодона, остаются неясными. Исследования *in vitro* показали, что он метаболизируется преимущественно посредством CYP3A4 и CYP3A5 в активный метаболит м-хлорфенилпиперазин (mCPP), при этом CYP2C19 и CYP2D6 также способствуют метаболизму trazодона в другие (неактивные) метаболиты. Поэтому необходимы исследования у детей, у которых метаболические пути могут сильно отличаться от таковых у взрослых.

Жидкие композиции trazодона были описаны и коммерчески доступны. Например, в WO 2009/016069 описаны жидкие фармацевтические композиции, где концентрация trazодон HCl составляет 6% масс/об или 1% масс/об. Кроме того, в заявке на патент Индии 1242/MUM/2005 описаны жидкие фармацевтические композиции, в которых концентрация trazодона, по меньшей мере теоретически, составляет 0,5-5% масс/об.

На рынке доступны растворы trazодона с концентрацией 6% масс/масс, которые стабильны в диапазоне pH от 5 до 6 и стабильны до трех лет для приема взрослыми.

В данной области остро ощущается необходимость разработки педиатрических фармацевтических композиций с низкой концентрацией trazодона, стабильных, приятных на вкус, содержащих эксципиенты, разрешенных для педиатрического применения и позволяющих точно регулировать дозировку в этой высоко гетерогенной популяции.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В соответствии с первым вариантом осуществления, изобретение относится к способу лечения бессонницы в педиатрической популяции, предпочтительно вызванной нарушениями развития нервной системы, при помощи trazодона в малых дозах.

Этот вариант осуществления обеспечивает trazодон для применения в педиатрической популяции. В соответствии с этим вариантом осуществления, trazодон применяют в дозах, составляющих от 0,2 до 0,6 мг/кг у пациентов детского возраста с бессонницей, обусловленной умственной отсталостью (ID) или нарушениями развития нервной системы (NDD), в частности NDD, такими как расстройство аутистического спектра (ASD), гиперактивное расстройство с дефицитом внимания (ADHD).

Другими ID, при которых лечение бессонницы может дать пользу, являются: тиковые расстройства, синдром ломкой X-хромосомы, церебральный паралич, синдром Ангельмана, нарушение обучаемости, расстройство поведения, синдром Дауна, синдром Ретта (Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):339-346; Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics*. 2015 Jun;46(3):199-210).

В способе по изобретению педиатрическая популяция имеет возраст от 2 до 17 лет и состоит из двух субпопуляций: первая в возрасте от 6 до 17 лет (до достижения 18-летия) и вторая от 2 до 5 лет (до достижения 6-летия).

Пациенты, у которых это терапевтическое лечение может быть полезным и устранить эпизоды бессонницы и другие симптомы ID и NDD, являются пациентами детского возраста, страдающими умственной отсталостью (ID) или нарушениями развития

нервной системы (NDD), как описано выше, в частности нарушениями развития нервной системы, такими как: расстройство аутистического спектра (ASD), умственная отсталость и гиперактивное расстройство с дефицитом внимания (ADHD).

Дозы, которые, как было предварительно установлено, увеличивают продолжительность сна у детей с NDD, составляют, в частности, 0,4 и 0,5 мг/кг/день в виде капель или эквивалентные дозы в виде сиропа.

Изобретение также охватывает все промежуточные дозировки, такие как: 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,50, до 0,6 мг/кг, ежедневно. Например, педиатрическая терапевтическая схема может включать введение композиций в форме капель от пяти до тридцати капель либо 1,5%, либо 3% масс/об жидкой композиции, в зависимости от возрастной группы, массы тела пациента, тяжести заболевания и т.д., ежедневно, предпочтительно в течение по меньшей мере одной недели или даже более предпочтительно постоянно.

Эти дозировки и соответствующие терапевтические схемы в педиатрической популяции, для лечения бессонницы, обусловленной вышеуказанными патологиями ID и NDD, могут быть адаптированы к другим путям введения композиций с низкой дозировкой тразодона.

Тразодон предпочтительно вводят перед сном в виде педиатрически подходящей фармацевтической композиции, такой как приятные на вкус сиропы или капли для разбавления в напитках, сливках или полутвердых пищевых композициях, которые обычно нравятся детям.

Тразодон можно вводить совместно с другими лекарственными средствами, обычно используемыми при ID или NDD. В соответствии с этим дополнительным вариантом осуществления тразодон вводят по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из: нейролептических средств первого поколения, таких как галоперидол, нейролептических средств второго поколения, таких как оланзапин, антидепрессантов, таких как amitриптилин, бензодиазепинов, таких как лоразепам, противоэпилептических средств, таких как габапентин, стабилизаторов настроения, таких как литий, психостимуляторов, таких как метилфенидат, противоспазматических средств, таких как бипериден и атомoksetин.

С целью предоставления средств для применения тразодона в педиатрии были разработаны фармацевтические композиции с низкой концентрацией тразодона, которые являются стабильными, приятными на вкус, в которых не используют определенные эксципиенты или соразтворители, такие как этанол, где присутствуют только эксципиенты, разрешенные для применения в педиатрии, и которые позволяют точно регулировать дозировку для детей в зависимости от возраста, массы тела, течения заболевания и его тяжести.

Как известно, это чрезвычайно важная задача, так как некоторые эксципиенты, допустимые в композициях для взрослых, могут не подходить для использования в педиатрии, например, этанол в пероральных жидкостях или бензиловый спирт в

композициях для внутривенного введения, особенно для новорожденных. Фактически, пациенты детского возраста могут быть не способны метаболизировать или выводить ингредиент так же, как взрослые, и поэтому в некоторых случаях это может привести к вредным побочным эффектам (CHMP, 2006). Токсичность эксципиентов может различаться у взрослых и детей, а также в разных подгруппах детей, например, было продемонстрировано, что новорожденные метаболизируют пропиленгликоль менее эффективно, чем другие педиатрические популяции, что приводит к накоплению и потенциальным побочным эффектам (FDA, 2011). Кроме того, следует учитывать более высокий риск побочных эффектов у детей, принимающих несколько препаратов, поскольку они могут подвергаться воздействию нескольких потенциально токсичных доз эксципиентов при регулярных комплексных терапиях. Например, совместное введение бензилового спирта, пропиленгликоля и полисорбата 80 приводило к различным токсикологическим синдромам у детей, особенно у новорожденных.

В соответствии с этим вариантом осуществления были разработаны педиатрические жидкие растворы либо в виде капель, либо в виде сиропов. Они содержат приемлемые для детей эксципиенты и обеспечивают максимальную суточную дозу (MDI), которая значительно ниже допустимой суточной дозы (ADI), не содержат этанол и предпочтительно включают следующие комбинации соразвителей: PEG 400 и пропиленгликоль для композиций в виде капель, или глицерин, сахароза и PEG 400 для сиропов, с пониженным содержанием пропиленгликоля.

Предварительные данные показывают, что педиатрические фармацевтические композиции тразодона с концентрацией тразодона от 0,1% до 4% масс/об полезны для лечения бессонницы, вызванной нарушениями развития нервной системы, такими как расстройство аутистического спектра (ASD), умственная отсталость и гиперактивное расстройство с дефицитом внимания (ADHD), и очень хорошо принимаются детьми из-за сладкого вкуса.

Педиатрическая популяция, получающая пользу от этого лечения, находится в возрасте от 2 до 17 лет, вплоть до 18-летнего возраста. Выделены две субпопуляции: первая в возрасте от 6 до 17 лет и вторая от 2 до 5 лет. Первую можно лечить 3% масс/масс раствором тразодона и вторую 1,5% масс/об раствором тразодона.

Альтернативное введение композиции в виде сиропа также подходит для введения детям, которым нравится сладкий вкус этой лекарственной формы.

На самом деле, в области педиатрических лекарственных средств и педиатрических терапевтических лечений, в частности бессонницы, остро ощущается необходимость разработки стабильных композиций, содержащих в основном педиатрически одобренные эксципиенты, которые позволяют легко применять низкие дозы для детей младшего возраста и где горький вкус тразодона удобно маскируется. Эти композиции предпочтительно представляют собой капли, как описано выше, или сиропы.

Капли, которые обычно разводятся в жидкости, должны решить техническую проблему стабильности в жидкостях (или полутвердых пищевых композициях) и

напитках, которые обычно нравятся детям, таких как фруктовые соки, йогурты, сливки или безалкогольные напитки, т.е. в пищевых композициях, включающих чрезвычайно широкий спектр добавок, таких как эмульгаторы, консерванты и т.п.

Это проблемы, с которыми столкнулись при разработке педиатрической композиции, в дополнение к известным недостаткам жидких растворов тразодона, физическим аспектом которых может быть пожелтение из-за явлений окисления и которые имеют чрезвычайно горький вкус, что до сих пор сильно ограничивало возможности их применения у детей.

Кроме того, тразодон, имеющий рКа 6,61, полностью растворим только при кислотном рН и осаждается при значениях рН, близких к нейтральным.

Таким образом, в соответствии с вариантом осуществления изобретение относится к педиатрическим композициям в виде капель, включающим соль тразодона, в концентрации от 0,1% масс/об до 4% масс/об. Предпочтительно, тразодон представляет собой тразодон HCl и имеет концентрацию 1% масс/об или выше, более предпочтительно составляет от 1 до 3% масс/об. Композиции в виде капель для педиатрического применения не содержат спирт в качестве растворителя или соразтворителя, стабильны в более концентрированной форме, не желтеют со временем и также стабильны при разбавлении в подходящей жидкости для введения детям, например, фруктовом соке или сладкой воде, йогурте или сливках.

В композициях тразодона, разработанных заявителем, эксципиенты одобрены для применения в педиатрии и не имеют известных противопоказаний для педиатрической популяции. Эксципиенты присутствуют в максимальной суточной дозе (MDI), которая значительно ниже допустимой суточной дозы (ADI), по данным контролирующих органов, при введении для обеспечения подходящей дозы тразодона. ADI и MDI для большинства эксципиентов, используемых в фармацевтических композициях по изобретению, показаны в Таблице 1.

Таблица 1

## Допустимая суточная доза (ADI) для некоторых эксципиентов

Эксципиенты	CAS	ADI		Ссылка и примечание
		мг/кг/день	Ссылки	
Пропиленгликоль	57-55-6	25	[JECFA, 1974; JECFA 2001]	--
		50	[EMA, 2014]	--
Полиэтиленгликоль 400	25322-68-3	10	[JECFA, 1979; 1980]	--
Лимонная кислота безводная	77-92-9 (безводная)	Не ограничена	[JECFA, 1973; 2014]	--
Сукралоза		15 (UE)	[SCF, 2000]	<a href="https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf">SCF opinion https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf</a>

	<b>56038-13-2</b>	15; 5 (США)	(JECFA 1991); [FDA, 1998]	--
<b>Гидроксид натрия</b>	<b>1310-73-2</b>	Не ограничена	(JECFA, 1966); (EC, 1991)	Заключение Научного комитета по обеспечению безопасности потребителей (SCCS)
<b>Пропилгаллат</b>	<b>121-79-9</b>	1,4; 0,5	(JECFA, 1996); [EFSA, 2014]	<u>применять 0,5 мг/кг/день (EFSA 2014)</u>
<b>Динатрия эдетат</b>		1,9 (в пересчете на EDTA)	[JECFA, 2007]; JECFA (1973)	--
	<b>139-33-3</b>	2,5		
<b>Метил парагидрокси бензоат</b>	<b>99-76-3</b>	10	(JECFA, 1973)	--
<b>Полиэтиленгликоль 6000</b>	<b>25322-68-3</b>	10	(JECFA, 1980)	<u>заключение EFSA 2018</u>
<b>К-Сорбат</b>	<b>24634-61-5</b>	3; 11	EFSA, 2012	<u>заключение EFSA 2012</u>
<b>Глицерин</b>	<b>56-81-5</b>	не указана	(JECFA, 1976)	<u>заключение EFSA 2017</u>
<b>Сорбит</b>	<b>50-70-4</b>	не указана	(JECFA, 1982)	--
<b>Сахароза</b>	<b>57-50-1</b>	GRAS		Научное заключение об обосновании заявлений о пользе для здоровья, в отношении заменителей сахара ксилита, сорбита, маннита, мальтита, лактита, изомальта, эритрита, D-тагатозы, изомальтулозы, сукралозы и полидекстрозы, и поддержания минерализации зубов путем снижения деминерализации зубов (ID 463, 464, 563, 618, 647, 1182, 1591, 2907, 2921, 4300), и снижения постпрандиальных гликемических ответов (ID 617, 619, 669, 1590, 1762, 2903, 2908, 2920), в соответствии со статьей 13(1) Регламента (EC) № 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(4):2076.

<b>Цитрат натрия</b>	<b>994-36-5</b>	не указана	(JECFA, 1974)	
<b>Бензоат натрия</b>	<b>532-32-1</b>	5	(JECFA, 1996)	<u>заключение EFSA 2016</u>

GRAS: в целом признано безопасным

Следует отметить, что растворы тразодона в каплях, подходящие для педиатрического применения, совместимы с жидкими напитками, которые обычно нравятся детям, такими как фруктовый сок, сладкая вода, йогурт и сливки.

**Таблица 2**

**Предпочтительные композиции в виде капель**

Ингредиенты	Тразодон HCl 30	Тразодон HCl 15	Функция	Статья
	мг/мл	мг/мл		
Тразодона гидрохлорид	<b>3,00</b>	<b>1,50</b>	Активный ингредиент	DMF
Предпочтительно пропиленгликоль	30,00	30,00	Соразтворитель	Ph.Eur.
Предпочтительно PEG 400	25,00	25,00	Соразтворитель	Ph.Eur.
Пропилгаллат	0,10	0,10	Антиоксидант	Ph.Eur.
Предпочтительно сукралоза	0,15	0,15	Подсластитель	Ph.Eur.
Предпочтительно динатрия эдетат (EDTA)	0,05	0,05	Хелатирующий агент	Ph.Eur.
Предпочтительно лимонная кислота безводная	0,50	0,50	Буферный агент	Ph.Eur.
Основание (предпочтительно гидроксид натрия)	0,13	0,13	Буферный агент	Ph.Eur.
Деминерализованная вода	до 100 мл	до 100 мл	Растворитель	

В качестве альтернативных соразтворителей композиция может включать: глицерин - PEG 200, PEG 6000, другие PEG

В качестве альтернативного антиоксиданта: аскорбиновая кислота - витамин Е - аскорбилпальмитат

В качестве альтернативного подсластителя: сахароза - аспартам - сахарин - неотам - стевия - цикламат натрия - ацесульфам К

В качестве альтернативного хелатирующего агента: лимонная кислота - винная кислота

В качестве альтернативного буферного агента: Цитрат натрия - К-фосфат

Таким образом, в соответствии с предпочтительным аспектом композиции в виде

капель включают :

- активный ингредиент,
- гликоль, предпочтительно пропиленгликоль в % составляет от 5 до 45% (масс/об), предпочтительно 20-40%, необязательно в комбинации с сахаром, таким как сахароза или сукралоза. Простой полиол, такой как глицерин, также можно использовать в качестве соразтворителя вместе с альдитом, таким как, например, сахароза.

Композиции в виде капель имеют значение pH от 4,5 до 5,5, более предпочтительно от 4,5 до 5,2, более предпочтительно от 4,5 до 5, и включают по меньшей мере два соразтворителя в общем количестве 50-60% масс/об, предпочтительно выбранные в группе, состоящей из следующих смесей: пропиленгликоль+PEG 200, пропиленгликоль+PEG 400, пропиленгликоль+PEG 6000, пропиленгликоль+PEG 200+PEG 6000, пропиленгликоль+PEG 400+PEG 6000, PEG 200+PEG 6000 и PEG 400+PEG 6000. Предпочтительной комбинацией является пропиленгликоль+PEG 400. В качестве подсластителя может присутствовать олигосахарид, предпочтительно сукралоза.

Примечательно, что композиции в виде капель в соответствии с изобретением не включают консервантов.

В качестве еще одного варианта осуществления заявитель разработал композиции тразодона в виде сиропа с концентрацией тразодона ниже, чем в композиции в виде капель, для непосредственного введения в педиатрической популяции. В композиции в виде сиропа тразодон или его соль имеет концентрацию, составляющую от 0,1% до 0,9% масс/об, предпочтительно от 0,2% до 0,4% масс/об, более предпочтительно 0,24-0,3% масс/об, даже более предпочтительно 0,26% масс/об.

Альтернативно, композиции в виде сиропа имеют концентрацию тразодона от 0,1 до 0,9 мг% (масс/об), предпочтительно от 0,18% до 0,3%. Было показано, что эти растворы с низкой концентрацией сравнительно стабильны с химической и физической точек зрения (при испытании в стрессовых условиях в течение одной недели при 70°C и при 4°C), как и композиции в виде капель, описанные выше и в общем виде представленные ниже.

Также композиции в виде сиропа предпочтительно включают эксципиенты, выбранные из тех, которые подходят для педиатрического применения. Как указано выше для композиции в виде капель, в ряде ссылок представлены рекомендации по применению в педиатрии и определена допустимая суточная доза (ADI) для эксципиентов в педиатрической популяции, как показано в Таблице 1 выше. Во избежание любых возможных взаимодействий между эксципиентами композиция является максимально простой.

Сиропы представляют собой водные композиции, в которых концентрация соли тразодона составляет от 0,1 до 0,9% масс/об и значение pH составляет от 4 до 5,5. Сахароза присутствует в концентрации 25-38%. Предпочтительно, она присутствует в концентрации 30-36%. Преимущественно эти композиции являются стабильными и приятными на вкус и не требуют добавления каких-либо ароматизаторов, которые,

однако, могут необязательно присутствовать без изменения стабильности композиции, как более подробно описано в экспериментальной части.

Соразтворитель или смесь соразтворителей имеют концентрацию масс/об, составляющую 10-60%, предпочтительно 10-40% масс/об. Предпочтительной комбинацией является глицерин 20-30% масс/об, пропиленгликоль менее 9% масс/об, предпочтительно от 5 до 8% масс/об, и PEG-400 от 1 до 5%, предпочтительно от 2 до 3% масс/об.

Фактически композиции в виде сиропа, вводимые в неразбавленном виде, были разработаны так, чтобы они содержали пониженную концентрацию пропиленгликоля, которая предпочтительно ниже 9% масс/об. В этих композициях можно использовать сахарозу в % масс/об более 30%, что обеспечивает требуемые вкусовые качества и стабильность тразодона.

Композиции в виде сиропа предпочтительно включают антиоксидант, буферный агент и консервант, который предпочтительно выбран из группы, включающей метил- и пропилпарагидроксибензоат, сорбат калия и их смесь. Предпочтительным является сорбат калия, или альтернативно, бензоат натрия. Антиоксидант выбран из группы, включающей: пропилгаллат и EDTA и их смеси. Предпочтительно, буферным агентом является цитрат.

Предпочтительно эти растворы включают тразодон HCl в виде соли тразодона.

Композиции в виде сиропа, описанные выше, чрезвычайно приятны на вкус и их можно использовать в педиатрической популяции при введении пероральным путем или трансмукозальным путем.

В соответствии с указанными выше предпочтительными вариантами осуществления, изобретение также относится к фармацевтической композиции в виде капель или сиропа для применения при лечении бессонницы и ее симптомов, таких как тревога, возбуждение или спутанность сознания, двигательное возбуждение, у детей с умственной отсталостью или нарушениями развития нервной системы, как определено выше, при этом возраст детей составляет от 2 до 17 лет (до 18 лет), и указанное терапевтическое лечение включает пероральное или трансмукозальное введение предпочтительной композиции, подходящей для обеспечения дозировки от 0,2 до 0,6 мг/кг, перед сном, в предпочтительных формах, т.е. капли, разведенные в жидкости, которая больше всего нравится детям, или сиропы, которые вводят без разведения.

Примеры композиции в виде сиропа раскрыты в следующей Таблице 3.

**Таблица 3**

**Примеры композиций в виде сиропа**

	Исследования			
	C	E	F	G
<b>Экципиенты</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>
<b>Тразодон HCl</b>	0,26	0,13	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>
<b>Пропиленгликоль</b>		6,0	6,0	6,0
<b>Глицерин</b>	20	10,000	25	25
<b>PEG 400</b>		2,4	2,4	2,4

<b>Сорбит</b>	10			
<b>Сахароза</b>		35,000	35	35
<b>Сукралоза</b>			0,05	0,05
<b>Лимонная кислота</b>	0,056	0,430	0,47	0,51
<b>Цитрат натрия</b>	0,083	0,519	0,46	0,41
<b>EDTA</b>	0,05	0,05	0,05	0,05
<b>Пропилгаллат</b>	0,1	0,05	0,03	0,03
<b>Бензоат натрия</b>				0,5
<b>Метилпарабен</b>	0,13	0,130	0,130	
<b>К-Сорбат</b>	0,12	0,120	0,120	
<b>Вода</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>
<b>Растворимость API</b>	соответствует	не соответствует, наблюдали осаднение	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>
<b>Физическая стабильность при 4°C</b>	не соответствует, наблюдали осаднение	соответствует	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>
<b>Тест с нагрузкой</b>	NP	NP	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>
<b>Окончательная оценка</b>	-	-	<b>Соответствует требованиям</b>	<b>Соответствует требованиям</b>

Таким образом, композиции в виде сиропа предпочтительно включают следующие эксципиенты:

- PEG 0-5% масс/об, предпочтительно PEG 400 2-4% масс/об
- Глицерин 20-30% масс/об, предпочтительно 23-28% масс/об,
- Пропиленгликоль 5-10% масс/об, предпочтительно 6-8% масс/об
- Сахароза 30-40% масс/об, предпочтительно 33-38% масс/об

Следует отметить, что композиция в виде сиропа включает PEG в очень низкой концентрации, предпочтительно PEG-400, пропиленгликоль и консерванты (а именно, бензоат натрия, метилпарабен или сорбат калия), при этом MDI значительно ниже ADI.

Пациенты, которым может помочь применение этих композиций в лечении бессонницы, являются пациентами детского возраста, страдающими умственной отсталостью и нарушениями развития нервной системы, такими как: расстройство аутистического спектра (ASD), умственная отсталость и гиперактивное расстройство с дефицитом внимания (ADHD). В частности, можно использовать три различные дозировки: 0,25/0,4 и 0,5 мг/кг в виде капель или эквивалентную дозу в виде сиропа. Например, педиатрическая терапевтическая схема может включать введение композиции в виде капель от пяти до тридцати капель либо 1,5%, либо 3% масс/об жидкой композиции, в зависимости от возрастной группы, массы тела пациента и тяжести заболевания.

Эти дозы и соответствующие терапевтические схемы лечения бессонницы, обусловленной указанными выше умственной отсталостью и нарушениями развития нервной системы, в педиатрической популяции могут быть адаптированы к другим путям введения и композициям с низкими дозами тразодона и могут вводиться постоянно или в течение по меньшей мере 1 недели.

Фармацевтическую композицию в виде сиропа по настоящему изобретению можно получить в подходящей моно предварительно разбавленной и расфасованной лекарственной форме.

Однако, квалифицированный специалист может получить другие лекарственные формы с низкой дозировкой, обеспечивающие дозировку от 0,2 до 0,6 мг/кг в день на пациента детского возраста. Например, низкодозовые таблетки, капсулы, пастилки, сахарные леденцы, леденцы, таблетки с покрытием, гранулы или растворы и сиропы, описанные выше, могут быть предоставлены для перорального введения; лекарственные пластыри могут быть предоставлены для чрескожного введения; суппозитории для ректального введения и инъекционные стерильные растворы.

Другими подходящими лекарственными формами являются формы с модифицированным высвобождением и формы на основе липосом для перорального, инъекционного или чрескожного введения или трансмукозального введения. Особенно предпочтительным альтернативным путем введения и композицией являются трансмукозальный путь и трансдермальные пластыри.

Лекарственные формы также могут содержать другие традиционные ингредиенты, такие как: консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферы, соли для регулирования осмотического давления, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы и т.п., подходящие для применения в педиатрии.

Количество и число введений могут варьироваться в зависимости от таких факторов, как тип патологии или симптома, тяжесть заболевания, масса тела и возраст пациента, скорость метаболизма, лекарственная форма подходящего препарата и путь введения. Дозировка составляет от 0,2 до 0,6 мг/кг, предпочтительно доза 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55 мг/кг тразодона полезна для педиатрического применения ежедневно и предпочтительно вводится перед сном. Особенно предпочтительными являются более высокие дозы, составляющие 0,4-0,6 мг/кг.

Врач, квалифицированный в данной области, может определить оптимальные условия, адаптируя изобретение к конкретным условиям педиатрического пациента с нарушением развития нервной системы.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

### **Пример 1. Получение композиции тразодона (капли)**

Были разработаны две композиции растворов для перорального введения в виде капель, содержащих две разные концентрации тразодона гидрохлорида в качестве активного ингредиента:

- Тразодон HCl 15 мг/мл (1,5% масс/об)

- Тразодон HCl 30 мг/мл (3% масс/об)

Соответственно полезные для лечения педиатрической популяции возраста 2-6 и 6-17 лет.

Композиции разработаны в соответствии с требованиями Руководства ЕМА по фармацевтической разработке лекарственных средств для использования в педиатрии.

Капли особенно подходят для гибкости дозировки, и их можно смешивать с соком или сладкой водой для улучшения соблюдения пациентом режима лечения.

В таблице 4 ниже приведены две композиции в виде капель

**Таблица 4**

**Композиции в виде капель для использования в педиатрии (без консервантов)**

	<b>Тразодон HCl 30 мг/мл</b>	<b>Тразодон HCl 15 мг/мл</b>		
<b>Ингредиенты</b>	<b>Концентрация (г %)</b>	<b>Концентрация (г %)</b>	<b>Функция</b>	<b>Статья</b>
<b>Тразодона гидрохлорид</b>	<b>3,00</b>	<b>1,50</b>	Активный ингредиент	DMF
<b>Пропиленгликоль</b>	30,00	30,00	Сорастворитель	Ph.Eur.
<b>PEG 400</b>	25,00	25,00	Сорастворитель	Ph.Eur.
<b>Пропилгаллат</b>	0,10	0,10	Антиоксидант	Ph.Eur.
<b>Сукралоза</b>	0,15	0,15	Подсластитель	Ph.Eur.
<b>Динатрия эдетат (EDTA)</b>	0,05	0,05	Хелатирующий агент	Ph.Eur.
<b>Лимонная кислота безводная</b>	0,50	0,50	Буферный агент	Ph.Eur.
<b>Гидроксид натрия</b>	0,13	0,13	Буферный агент	Ph.Eur.
<b>Деминерализованная вода</b>	До 100 мл	До 100 мл	Растворитель	

В соответствии с этим вариантом осуществления предпочтительные композиции в виде капель с концентрацией тразодона от 1 до 3% масс/об дополнительно включают следующие эксципиенты: пропиленгликоль 20-40% масс/об, предпочтительно 25-35% масс/об, PEG, предпочтительно PEG 400 20-30% масс/об, пропилгаллат в качестве антиоксиданта и лимонная кислота в качестве буферного агента. Примечательно, что эти композиции не содержат никакого консерванта.

**Токсикологическая оценка**

Оценку токсикологического риска композиций осуществляли для оценки безопасности эксципиентов, используемых в двух композициях для перорального введения в виде капель для применения в педиатрии. Оценку осуществляли в соответствии с Руководством ЕМА по фармацевтической разработке лекарственных средств для использования в педиатрии (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2).

Оценку выполняли с учетом двух следующих целевых популяций:

- дети от 2 лет - 1,5% пероральный раствор тразодона HCl
- дети от 6 лет - 3,0% пероральный раствор тразодона HCl

и в зависимости от предлагаемой максимальной суточной терапевтической дозы до 0,5 мг/кг/день, а также с учетом постоянного использования продукта один раз в день

перед сном.

Результатом оценки было то, что все выбранные эксципиенты считались безопасными и лишеными какого-либо потенциального токсикологического риска при предполагаемых условиях использования в педиатрической популяции. Действительно, выбранные эксципиенты безопасно используются в фармацевтических рецептурах, а также в пищевых продуктах, и в соответствии с соответствующей статьей Европейской Фармакопеи.

Наконец, что касается выбранных эксципиентов, не было никаких особых предостережений для педиатрической популяции. Фактически, для каждого эксципиента MDI (максимальная суточная доза) находится ниже рекомендованной ADI (допустимая суточная доза) или нормативного предела, если таковой имеется, как указано в следующей Таблице 5.

Таблица 5

## MDI и ADI для выбранных эксципиентов

Эксципиенты	% масс/об	MDI (для детей от 2 лет)	MDI (для детей от 6 лет)	ADI	
	(g/100 мл)	мг/кг/день	мг/кг/день	мг/кг/день	Ссылки
Пропиленгликоль	30,00	10,00	5,00	25 50	[JECFA, 1974; JECFA 2002] [EMA 2014]
Полиэтиленгликоль 400	25,00	8,33	4,17	10	[JECFA, 1979]
Лимонная кислота безводная	0,50	0,17	0,08	Не ограничена	[JECFA, 1974]
Сукралоза	0,15	0,05	0,03	15 (UE)	[SCF, 2000]
				5 (США)	[FDA, 1998]
Гидроксид натрия	0,13	0,04	0,02	Не ограничена	
Пропилгаллат	0,10	0,03	0,02	0,5	[EFSA, 2014]
Динатрия эдетат	0,05	0,02	0,01	1,9 (в пересчете на свободную кислоту EDTA)	[JECFA, 2007]
Очищенная вода q.b.	100 мл				

В следующей Таблице 6 показаны характеристики двух композиций тразодона в виде капель

Таблица 6

## Композиции тразодона в виде капель

			Тразодон HCl 30 мг/мл	Тразодон HCl 15 мг/мл
Испытания	Методы	Статья/Руководство	Характеристики	Характеристики
Внешний вид	Визуальный осмотр	Внутренняя спецификация	Прозрачный раствор от бесцветного до слегка желтоватого цвета	Прозрачный раствор от бесцветного до слегка желтоватого цвета
pH	Ph-метр	Внутренняя спецификация	4,8-5,2	4,8-5,2
Плотность	Денсиметр	Внутренняя спецификация	1,069 ± 0,01 г/мл	1,062 ± 0,01 г/мл
Идентификация тразодона гидрохлорида	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)	В соответствии с Руководством ЕМА по характеристикам и контрольным испытаниям готового продукта	Соответствует	Соответствует
Анализ тразодона гидрохлорида	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)		95,0% - 105,0%	95,0% - 105,0%
Идентификация пропилгаллата	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)	В соответствии с Руководством ЕМА по характеристикам и контрольным испытаниям готового продукта	Соответствует	Соответствует
Анализ пропилгаллата	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)		90,0% - 110,0%	90,0% - 110,0%
AF 1814	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)	В соответствии с ICH Q3В Примечание для руководства по примесям в новых лекарственных продуктах	≤0,3%	≤0,3%
AF 2066	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)		≤0,2%	≤0,2%
Каждое неизвестное, связанное с тразодоном	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)		≤0,2%	≤0,2%

<b>Всего продуктов распада</b>	Внутренняя оценка методом ВЭЖХ(*)	Внутренняя спецификация	≤ 1,0%	≤ 1,0%
<b>Микробиологические контроли</b>	В соответствии с Ph. Eur. 5.1.4	В соответствии с Ph. Eur. 5.1.4	TAMC ≤ 100 коч/мл	TAMC ≤ 100 коч/мл
			TYMC ≤ 10 коч/мл	TYMC ≤ 10 коч/мл
			E.Coli=отсутствует	E.Coli=отсутствует
<b>Испытание на эффективность консерванта</b>	В соответствии с Ph. Eur. 5.1.3	В соответствии с Ph. Eur. 5.1.3	Соответствует	Соответствует
<b>Доза и однородность дозы пероральных капель</b>	В соответствии с Ph. Eur. 2.9.6	В соответствии с Ph. Eur. 2.9.6	Соответствует	Соответствует

\* Метод оценки стабильности и полностью подтвержденный в соответствии с ICH Q2(R1)

Следует отметить, что оба раствора представляют собой композиции без консервантов и считаются токсикологически безопасными для детей целевого возраста (2-5 лет - до 6-летнего возраста и 5-17 лет, до 18-летнего возраста).

Выбранное капельное устройство, одинаковое для обоих, можно считать хорошей системой для области применения из-за высокой гибкости дозирования. Все дозировки охватываются введением от пяти до тридцати капель. Также были изучены и продемонстрированы достоверность и точность.

Оба разработанных продукта стабильны при хранении в ICH условиях стабильности до 2 лет. Была проведена проверка стабильности при использовании, которая показала хорошие результаты. Для дальнейшего улучшения вкуса продуктов и, следовательно, их приемлемости для пациентов была также продемонстрирована стабильность капель, разведенных в ряде напитков и жидкостей, таких как сладкая вода или апельсиновый сок, перед введением.

### Пример 2. Получение композиций тразодона (сироп)

Было разработано несколько композиций в виде сиропа с одинаковыми концентрациями тразодона гидрохлорида (0,26% масс/об), которые указаны в следующей Таблице 7 под номерами 4, 5 и 6.

Таблица 7

#### Иллюстративные композиции в виде сиропа

	#4	#5	#6	
<b>Ингредиенты</b>	<b>Концентрация (масс/об %)</b>	<b>Концентрация (масс/об %)</b>	<b>Концентрация (масс/об %)</b>	<b>Функция</b>

<b>Тразодон</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>	<b>Активный ингредиент</b>
<b>Пропиленгликоль</b>	13	13	-	Сорастворитель
<b>PEG 400</b>	-	5,2	-	Сорастворитель
<b>Жидкий сорбит</b>	-	-	10	подсластитель
<b>Глицерин</b>	-	10	20	Сорастворитель
<b>Сахароза</b>	50	35	-	подсластитель
<b>Пропилгаллат</b>	0,03	0,03	0,1	Антиоксидант
<b>Динатрия эдетат (EDTA)</b>	0,006	0,006	0,05	Хелатирующий агент
<b>Лимонная кислота</b>	0,282	0,430	0,056	Буферный агент
<b>Цитрат натрия</b>	0,519	0,519	0,083	Буферный агент
<b>Метилпарабен</b>	0,130	0,130	-	Консервант
<b>Сорбат калия</b>	0,120	0,120	-	Консервант
<b>Деминерализованная вода</b>	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл	Растворитель

Были разработаны и испытаны другие композиции в виде сиропа, как описано в следующей Таблице:

Таблица 8

## Альтернативная иллюстративная композиция в виде сиропа

	Исследования			
	С	Е	Ф	Г
<b>Экципиенты</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>	<b>% масс/об</b>
<b>Тразодон HCl</b>	0,26	0,13	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>
<b>Пропиленгликоль</b>		6,0	6,0	6,0
<b>Глицерин</b>	20	10,000	25	25
<b>PEG 400</b>		2,4	2,4	2,4
<b>Сорбит</b>	10			
<b>Сахароза</b>		35,000	35	35
<b>Сукралоза</b>			0,05	0,05
<b>Лимонная кислота</b>	0,056	0,430	0,47	0,51
<b>Цитрат натрия</b>	0,083	0,519	0,46	0,41
<b>EDTA</b>	0,05	0,05	0,05	0,05
<b>Пропилгаллат</b>	0,1	0,05	0,03	0,03
<b>Бензоат натрия</b>				0,5
<b>Метилпарабен</b>	0,13	0,130	0,130	
<b>К-Сорбат</b>	0,12	0,120	0,120	
<b>Вода</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>	<b>до 100</b>
<b>Растворимость API</b>	соответствует	не соответствует, наблюдали осадение	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>

<b>Физическая стабильность при 4°C</b>	не соответствует, наблюдали осаждение	соответствует	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>
<b>Тест с нагрузкой</b>	NP	NP	<b>соответствует</b>	<b>соответствует</b>
<b>Окончательная оценка</b>	Не соответствует требованиям	Не соответствует требованиям	<b>Соответствует требованиям</b>	<b>Соответствует требованиям</b>

Следует отметить, что pH для всех композиций составлял около 4,5.

Композиции F и G были оценены как приятные на вкус даже без добавления ароматизаторов. Однако для испытания в композиции F и G также добавляли ягодный ароматизатор в количестве до 0,15% масс/об, улучшающий вкусовые качества. Подтверждена стабильность этих ароматизированных композиций в тех же условиях испытаний.

Как указано в таблице выше, две разных композиции (“F” и “G”), обе содержащие 0,2% API (активный фармацевтический ингредиент), были признаны лучшими продуктами, соответствующими всем первоначальным требованиям к продукту с точки зрения растворимости и стабильности.

Проблема растворимости API была решена путем выбора правильных соразтворителей и их конечной концентрации с учетом также ADI (допустимой суточной дозы) каждого эксципиента для целевой популяции.

Количество сахарозы было уменьшено с целью преодоления проблем нестабильности, проявляющихся как эффект потемнения конечной композиции при хранении при высокой температуре.

Сладость продукта была улучшена за счет использования очень низкой концентрации сукралозы, более безопасного эксципиента, не взаимодействующего с активным ингредиентом.

Также были выбраны две разные системы консервантов: первая с использованием только бензоата натрия, а вторая с использованием комбинации метилпарабена и К-сорбата, последняя более подходит для педиатрической популяции.

### **Пример 3. Разработка детской дозировки**

Подход, используемый для оценки подходящей начальной дозы (доз) тразодона для поддержки проведения клинических исследований у детей, представлял собой физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (РВРК).

Популяционный симулятор Simcyp (версия 14 выпуск 1) использовали для всех симуляций (Simcyp Ltd, Sheffield, United Kingdom). Популяционную модель Simcyp, включающую здоровых добровольцев белой расы, использовали для моделирования у взрослых, а популяционную модель Simcyp Paediatric использовали для моделирования у детей возраста 2-6 лет, >6-12 лет и >12-17 лет. РВРК модель для тразодона разработана на основе доступных физико-химических параметров, данных экспериментов in vitro, клинических РК параметров и прогнозируемых параметров. Установление основных

параметров описано ниже. Окончательные параметры, использованные в модели, показаны в Таблице 9.

Таблица 9

**Значения входных параметров для моделирования кинетики тразодона**

Название параметра	Значение	Способ/Источник
<b>Физико-химические параметры и связывание в крови</b>		
MW (г/моль)	408,32	<b>19</b>
Log P	2,87	Рассчитано на основе экспериментального значения $\log D_{7,4}$ (=2,79)
Тип соединения	Монопротонное основание	
pK <sub>a</sub>	6,61	Измерено
B/P	0,68	Рассчитано по измеренному отношению E:P 0,2.
f <sub>u,p</sub>	0,0354	Измерено методом равновесного диализа
<b>Модель</b>		
	<b>Полная-РВРК</b>	
V <sub>ss</sub> (л/кг)	1,0	Прогнозированный(Способ 2)
<b>Абсорбция</b>		
F <sub>a</sub>	0,98	Прогнозировано из среднего значения P <sub>app</sub> (24,2*10 <sup>-6</sup> см/с), полученного в клетках Caco-2 и откалиброванного с использованием данных для метопролола (28,1*10 <sup>-6</sup> см/с).
k <sub>a</sub> (час <sup>-1</sup> )	IR/пероральный раствор: 1,60 ER: 0,07	IR: Прогнозировано из среднего значения P <sub>app</sub> (24,2*10 <sup>-6</sup> см/с), полученного в клетках Caco-2 и откалиброванного с использованием данных для метопролола (28,1*10 <sup>-6</sup> см/с) ER: подгонка данных концентрация-время после однократной пероральной дозы 300 мг ER тразодона
f <sub>u,gut</sub>	1,0	Значение по умолчанию
<b>Выведение</b>		
CL <sub>int</sub> , (мкл/мин/пмоль) CYP3A4	0,438	Ретроградный расчет - 70% печеночного метаболизма относят за счет CYP3A4 (см. раздел Способы)
Дополнительные HLM CL <sub>int</sub> (мкл/мин/мг)	25,7	Ретроградный расчет - 30% печеночного метаболизма относят за счет неопределенных путей (см. раздел Способы)

V/P - кровь/плазма; CL<sub>int</sub> - собственный клиренс; CYP - цитохром P450; E:P - отношение эритроцитов к плазме; ER - пролонгированное высвобождение; F<sub>a</sub> - поглощенная фракция; f<sub>u,gut</sub> - несвязанная в кишечнике фракция; f<sub>u,p</sub> - несвязанная фракция в плазме; HLM - микросома печени человека; IR - немедленное высвобождение; k<sub>a</sub> - константа скорости абсорбции; MW - молекулярная масса; P<sub>app</sub> - кажущаяся проницаемость; РВРК - физиологически обоснованная фармакокинетическая модель; V<sub>ss</sub>, объем распределения

Тразодон в значительной степени метаболизируется цитохромами печени, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CYP3A4 преимущественно участвует в его метаболическом пути. Следовательно, была определена оценка CYP3A4-опосредованного метаболизма ( $f_{mCYP3A4}=70\%$ ) и включена в модель для учета выведения тразодона.

Также оценивали параметры абсорбции тразодона и, основываясь на наблюдаемой биоэквивалентности между пероральным раствором и таблетками с немедленным высвобождением (IR), модель абсорбции IR таблетки первого порядка также использовали для описания кинетики абсорбции модели перорального раствора тразодона.

Затем разработанную модель у взрослых проверяли путем сравнения смоделированных концентраций в плазме с наблюдаемыми клиническими данными для:

- однократной пероральной дозы 50 мг IR таблетки или 30, 60 или 90 мг перорального раствора,
- многократных пероральных доз 100 мг IR таблетки три раза в день в течение 7 дней.

Примечательно, что все вышеуказанные моделирования согласовались с соответствующими клиническими исследованиями.

Модель тразодона усовершенствовали для оценки дозы у детей путем сопоставления, для каждого возрастного диапазона (т.е., 2-6 лет, >6-12 лет и >12-17 лет) эквивалентных экспозиций в стабильном состоянии (выраженных как максимальная концентрация в плазме,  $C_{(max)}$ ) у взрослых, после 30, 75 и 150 мг IR (немедленного высвобождения) тразодона в день. Такие дозы были выбраны как составляющие 30 мг и 75 мг, соответственно, представляющие самые низкие и промежуточные дозы из диапазона доз 30-90 мг/день, испытанных для лечения нарушений сна у взрослых, тогда как доза 150 мг представляла собой начальную дозу из утвержденного диапазона доз для лечения больших депрессивных расстройств у взрослых.

Кроме того, в прогнозе учитывали физиологические изменения желудочно-кишечного тракта в педиатрической популяции (модуль ADAM), что было сопоставимо с моделированием с использованием модели абсорбции первого порядка.

Также оценивали DDI (исследование межлекарственных взаимодействий) для лекарственных средств, часто используемых у детей с нарушениями развития нервной системы (т.е. атомоксетин), и было признано, что они незначительные.

Таким образом, модель РВРК оказалась надежной и предсказательной для фармакокинетических параметров, таких как площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и  $C_{max}$ , по сравнению с доступными клиническими данными у здоровых взрослых для обеих композиций IR во всех испытанных дозах (т.е. таблетка 50 мг и пероральный раствор 30, 60 или 90 мг). Это было продемонстрировано, в частности, расчетными соотношениями ожидаемых и наблюдаемых РК параметров, которые всегда были в пределах 1,5, что свидетельствует о приемлемом восстановлении клинических данных РВРК моделью тразодона.

Кроме того, предсказанные профили концентрация-время сравнивали с профилями, наблюдаемыми в клинических исследованиях (визуальный осмотр), показывая приемлемое соответствие. Затем получали окончательное прогнозирование для педиатрической популяции, соответствующее экспозициям у взрослых после соответствующих доз 30, 75 и 150 мг (мг/кг один раз в день(QD)), как указано в Таблице 10 (Oggianu).

Прогнозирование доз для детей в первую очередь было сфокусировано на соответствии эквивалентной  $C_{\max}$  в стабильном состоянии у взрослых для сведения к минимуму потенциального риска изменений интервала QT/QTc. Однако, также оценивали соответствующие AUC, и было показано, что они находятся в соответствующих диапазонах для взрослых.

Таблица 4 показывает, что дозы в следующих возрастных группах для экспозиций, соответствующих дозам для взрослых 30, 75 и 150 мг один раз в день, были предсказаны как следующие:

- группа 2-6 лет, дозы 0,35, 0,8 и 1,6 мг/кг QD, соответственно;
- группа >6-12 лет, дозы 0,4, 1,0 и 1,9 мг/кг QD, соответственно;
- группа >12-17 лет, дозы 0,4, 1,1 и 2,1 мг/кг QD, соответственно.

QD: один раз в день

**Таблица 10**

**Окончательные спрогнозированные дозы для детей, соответствующие экспозиции после соответствующих доз у взрослых.**

<b>Окончательные спрогнозированные дозы для детей (QD) и PK параметры, основанные на соответствии <math>C_{\max}</math> тразодона у взрослых после 30 мг IR QD в течение 7 дней</b>				
<b>Возрастной диапазон (годы)</b>	<b>Медианное значение массы тела в виртуальной популяции (кг)</b>	<b>Доза(мг/кг QD)</b>	<b>AUC<sub>0-24ч, день 7</sub> (нг/мл*ч) Среднее геометрическое (95% CI)</b>	<b><math>C_{\max}</math>, день 7 (нг/мл) Среднее геометрическое (95% CI)</b>
<b>2-6</b>	16	<b>0,35</b>	1876,2 (1736,8-2026,8)	408 (395,2-421,2)
<b>&gt; 6-12</b>	28	<b>0,4</b>	2060 (1897,5-2236,4)	400,5 (386,9-414,6)
<b>&gt; 12-17</b>	51	<b>0,4</b>	2178,7 (2012,5-2358,6)	376,7 (362,8-391,1)
<b>Взрослые</b>	73	<b>30 мг</b>	2619,2 (2402,7-2855,3)	416,9 (398,8-435,7)
<b>Окончательные спрогнозированные дозы для детей (QD) и PK параметры, основанные на соответствии <math>C_{\max}</math> тразодона у взрослых после 75 мг IR QD в течение 7 дней</b>				
<b>2-6</b>	16	<b>0,8</b>	4304,6 (3963,3-4675,3)	945,9 (916,5-976,5)
<b>&gt; 6-12</b>	28	<b>1,0</b>	4954,9 (4558,4-5385,8)	991,6 (959,3-1025,0)
<b>&gt; 12-17</b>	51	<b>1,1</b>	5718,3	1037,5

			(5238,2-6242,5)	(998,4-1078,2)
<b>Взрослые</b>	73	<b>75 мг</b>	6369,5 (5800,3-6994,7)	1025,2 (978,9-1073,6)
<b>Окончательные спрогнозированные дозы для детей (QD) и РК параметры, основанные на соответствии <math>C_{max}</math> тразодона у взрослых после 150 мг IR QD в течение 7 дней</b>				
<b>2-6</b>	16	<b>1,6</b>	8609,3 (7926,7-9350,6)	1891,9 (1833,0-1952,7)
<b>&gt; 6-12</b>	28	<b>1,9</b>	9414,3 (8661,0-10233,1)	1884,1 (1822,6-1947,6)
<b>&gt; 12-17</b>	51	<b>2,1</b>	10916,8 (10000,2-11917,5)	1980,7 (1906,0-2058,4)
<b>Взрослые</b>	73	<b>150 мг</b>	12739,1 (11600,6-13989,3)	2050,4 (1957,9-2147,3)

QD: один раз в день

В отсутствие клинических данных о фармакокинетике и эффективности тразодона у детей РВПК модель была полезна для прогнозирования начальной дозы, что позволило получить этическое и нормативно-правовое одобрение клинических испытаний.

На самом деле традиционные аллометрические методы прогнозирования дозы для детей часто бывают неточными, поскольку они основаны на изменениях массы тела (BW) без учета влияния созревания в раннем детстве на состав тела, созревания органов и онтогенез элиминирующих ферментов, которые обычно нелинейны с возрастом.

#### **Пример 4. Клиническая оценка лечения низкими дозами тразодона в педиатрической популяции**

Три разные дозы, 0,25/0,4 и 0,5 мг/кг/день вводили перед сном с фруктовым соком (в объеме около 200 мл) детям в возрасте от 2 до 17 лет.

Многоцентровое рандомизированное одностороннее слепое испытание фазы II с параллельными группами было разработано на основе прогнозирования, описанного в предыдущем примере 3, для оценки фармакокинетики и взаимосвязи РКPD тразодона после однократного и повторного перорального приема у детей от 2 до  $\leq 17$  лет, страдающих бессонницей, имеющих нарушения развития нервной системы (NDD: расстройство аутистического спектра, умственная отсталость или гиперактивное расстройство с дефицитом внимания). Одностороннее слепое испытание фазы II все еще продолжается.

Основной целью данного исследования является оценка фармакокинетики (ФК) тразодона после однократной и повторных доз у пациентов в возрасте от 2 до  $\leq 17$  лет.

Второстепенными целями этого исследования являются установление взаимосвязи фармакокинетики-фармакодинамики (РКPD) тразодона, оцениваемой при помощи актиграфических измерений, и определение обоснования дозы у детей и подростков в возрасте от 2 до  $\leq 17$  лет с учетом диапазона терапевтической экспозиции у взрослых.

При оценке результатов также будет использоваться дневник родителей.

Это клиническое исследование фазы II предназначено для оценки РК и PD 3 уровней доз тразодона у детей с бессонницей, имеющих NDD. Минимум 36 пациентов

будут рандомизированно разделены (по меньшей мере 30 поддающихся оценке пациентов, по 10 в каждой группе лечения; по меньшей мере 10 поддающихся оценке пациентов в возрасте от 2 до  $\leq 5$  лет, 10 поддающихся оценке пациентов в возрасте от 6 до  $\leq 11$  лет, 10 поддающихся оценке пациентов в возрасте от 12 до  $\leq 17$  лет; по меньшей мере 3 пациента для каждого возраста и группы лечения).

Пациентов первоначально распределяют в одну из 3 групп лечения. Пациенты в группах лечения 2 и 3 будут получать 0,25 мг/кг/день в течение 3 дней, а затем более высокую поддерживающую дозу в течение 7 дней:

- Группа лечения 1: 0,25 мг/кг/день (в дни с 1 по 10)
- Группа лечения 2: 0,4 мг/кг/день (0,25 мг/кг/день в дни с 1 по 3 и 0,4 мг/кг/день в дни с 4 по 10)
- Группа лечения 3: 0,5 мг/кг/день (0,25 мг/кг/день в дни с 1 по 3 и 0,5 мг/кг/день в дни с 4 по 10).

Пациенты, соответствующие требованиям для участия в исследовании при визите 1 (день 1, рандомизация - первая доза), поступали в клинику при 2 из 3 визитов, в соответствии с пациент-специфической схемой взятия проб для фармакокинетического анализа. В связи с требованием выборочного сбора проб каждый пациент вносит в общей сложности 5 РК проб.

Латентный период сна и общее время сна регистрировали методом актиграфии, начиная с 3 последовательных дней перед визитом 1 и до конца лечения.

Промежуточный анализ осуществляли после завершения исследования 18 пациентов, чтобы оценить, позволяют ли собранные данные определить релевантные РК параметры с соответствующей точностью. 18 Пациентов распределены по группам лечения следующим образом: 3 пациента в группе лечения 1, 5 пациентов в группе лечения 2, 10 пациентов в группе лечения 3.

#### Предварительные выводы по фармакокинетике:

Фармакокинетику тразодона можно описать при помощи популяционной фармакокинетической модели, основанной на данных взрослых. Было обнаружено, что межиндивидуальная вариабельность оценок клиренса значительно выше, чем та, которую наблюдали ранее у взрослых субъектов. В целом, фармакокинетика тразодона пропорциональна дозе, и не наблюдали никаких отклонений, которые могли бы свидетельствовать о дополнительных источниках вариабельности распределения лекарственного средства в педиатрической популяции.

#### Предварительные выводы: РКPD корреляции

Данные актиграфии показали, что, несмотря на диагноз бессонница, латентный период сна был нулевым у многих пациентов в начале исследования. Поисковое исследование данных показывает, что у значительной части пациентов, включенных в исследование, общая продолжительность сна в начале исследования была высокой ( $> 7$  часов). Обнаружение эффекта лечения может быть более затруднительным в этой подгруппе пациентов.

Несмотря на все эти соображения, наблюдалась корреляция между вторичными РК параметрами и относительным изменением общего времени сна по сравнению с исходным уровнем. Первичные РК параметры trazодона после однократного и многократного перорального введения включают кажущийся пероральный клиренс ( $CL/F$ ), кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) и константу скорости абсорбции ( $K_a$ ). Вторичные параметры получены из профилей, предсказанных моделью: площадь под кривой концентрации в плазме, экстраполированная на бесконечное время ( $AUC$ ), максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ), минимальная концентрация в плазме ( $C_{min}$ ), максимальная концентрация в плазме в стабильном состоянии ( $C_{ss}$ ), остаточная концентрация препарата в плазме ( $C_{trough}$ ), время, за которое достигается  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ).

Оценка кумулятивной общей продолжительности сна свидетельствует о несколько большей продолжительности сна у пациентов, показывающих более высокую экспозицию trazодона. Увеличение общего времени сна видно по сдвигу в распределении общего времени сна при визите 3, во время которого небольшая часть пациентов, получавших дозы 0,4 и 0,5 мг/кг, достигла общего времени сна  $> 9$  часов.

#### **Пример 5. Терапевтическая схема (пример возможного использования)**

Различные терапевтические схемы и дозировки будут определены для лечения острой и хронической бессонницы в зависимости от целевой NDD популяции следующим образом: 0,2-0,6 мг/кг/день, предпочтительно 0,4-0,6 мг/кг/день для пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (до достижения 18 лет).

Однако, учитывая хронический характер бессонницы при NDD, и поскольку trazодон доказал свою эффективность уже в первые дни применения (Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24-34), trazодон можно использовать с лучшими результатами при хроническом терапевтическом режиме и периодически переоценивать в зависимости от потребностей пациентов.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Тразодон или его соль для применения в способе лечения бессонницы в педиатрической популяции, имеющей умственную отсталость или нарушение развития нервной системы (NDD), в дозе от 0,2 до 0,6 мг/кг пациента.

2. Тразодон для применения в способе по пункту 1, где NDD выбирают из группы, включающей: расстройство аутистического спектра (ASD), умственную отсталость и гиперактивное расстройство с дефицитом внимания (ADHD).

3. Тразодон для применения в способе по любому из пунктов 1-2, где указанный способ включает введение один раз в день.

4. Тразодон для применения в способе по любому из пунктов 1-3, где указанное введение осуществляют перед сном.

5. Тразодон для применения в способе по любому из пунктов 1-4, где указанный способ включает совместное введение по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из: нейролептических средств первого поколения, предпочтительно галоперидола, нейролептических средств второго поколения, предпочтительно оланзапина, антидепрессантов, предпочтительно amitриптилина, бензодиазепинов, предпочтительно лоразепама, противоэпилептических средств, предпочтительно габапентина, стабилизаторов настроения, предпочтительно лития, психостимуляторов, предпочтительно метилфенидата, противоспазматических средств, предпочтительно биперидена и атомоксетина.

6. Жидкая педиатрическая фармацевтическая композиция, включающая тразодон в количестве от 0,1 до 4% масс/об, воду и педиатрически приемлемые эксципиенты, где указанные педиатрически приемлемые эксципиенты обеспечивают максимальную суточную дозу (MDI), которая ниже чем ADI (допустимая суточная доза).

7. Фармацевтическая композиция по пункту 6, где тразодон имеет концентрацию от 1% масс/об до 3% масс/об для применения в способе лечения бессонницы в педиатрической популяции, вызванной умственной отсталостью или нарушениями развития нервной системы, и обеспечивая дозу от 0,2 до 0,6 мг/кг путем разведения капель в подходящей жидкости.

8. Фармацевтическая композиция по пункту 7, включающая следующие эксципиенты: пропиленгликоль 20-40% масс/об, предпочтительно 25-35% масс/об, PEG, предпочтительно PEG-400 20-30% масс/об, пропилгаллат в качестве антиоксиданта и лимонную кислоту в качестве буферного агента.

9. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 6-8, где доза обеспечивается количеством капель, составляющим от пяти до тридцати, любой 1,5% или 3% масс/об композиции тразодона.

10. Фармацевтическая композиция по пункту 6, в форме сиропа, которая включает тразодон или его соль в концентрации от 0,1 до 0,9% масс/об.

11. Фармацевтическая композиция по пункту 10, где концентрация тразодона составляет от 0,18 до 0,3% масс/об.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10-11, дополнительно включающая следующие эксципиенты: PEG 0-5% масс/об, предпочтительно PEG 400 2-4% масс/об, глицерин 20-30% масс/об, предпочтительно 23-28% масс/об, пропиленгликоль 5-10% масс/об, предпочтительно 6-8% масс/об, и сахарозу 30-40% масс/об, предпочтительно 33-38% масс/об.

13. Сироп по любому из пунктов 10-12 для применения в способе лечения бессонницы в педиатрической популяции, имеющей умственную отсталость или нарушение развития нервной системы (NDD), и обеспечивающий дозировку от 0,2 до 0,6 мг/кг.

14. Способ лечения бессонницы у пациента детского возраста, вызванной нарушением развития нервной системы (NDD), включающий введение указанному пациенту детского возраста, нуждающемуся в этом, дозы тразодона от 0,2 до 0,6 мг/кг пациента.

15. Способ по пункту 14, где лечение является постоянным.