

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391978** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/197* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.24

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРЕГАБАЛИН**

(31) P2100019

(32) 2021.01.22

(33) HU

(86) PCT/HU2022/050004

(87) WO 2022/157526 2022.07.28

(71) Заявитель:
ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:

Гуляш Анита, Мориц Кристина,
Улей Даниель, Гиглер Габор, Папп
Эдит, Пальвельдьи Адриенн, Гачайи
Иштван (HU)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Буре Н.Н., Алексеев В.В. (RU)

(57) Композиция для местного применения, содержащая прегабалин, для долгосрочного обезболивающего действия. Композиция получена с использованием гомогенизации высокого давления, которое изменяет структуру композиции. Обезболивающее действие композиции по настоящему изобретению значительно увеличено по сравнению с составами, гомогенизированными с помощью оборудования с таким же количественным составом, но с меньшими усилиями сдвига.

A1

202391978

202391978

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРЕГАБАЛИН

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин в качестве активного ингредиента, для лечения боли, в частности, для лечения хронических болевых расстройств. Такие расстройства включают, но не ограничиваются, невропатическую боль при периферической невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты с диабетом или пациентами, перенесшие опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), и центральной невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты, перенесшие повреждение спинного мозга; диабетическую невропатию, каузалгию, авульсию плечевого сплетения, затылочную невралгию, симпатическую рефлекторную дистрофию, фибромиалгию, подагру, фантомную боль в конечностях, боль в пояснице и другие формы невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение по настоящему изобретению представляет собой известный агент, пригодный для лечения боли, в частности для лечения нейропатии и при противосудорожной терапии расстройств центральной нервной системы, таких как эпилепсия, хорea Хантингтона, церебральная ишемия, болезнь Паркинсона, поздняя дискинезия, спастичность, и для лечения генерализованного тревожного расстройства. Прегабалин в качестве активного ингредиента был впервые описан в европейском патенте № EP641330. Применение для лечения боли, включая нейропатию, было впервые опубликовано в описании европейского патента № EP934061. Прегабалин доступен в продаже в твердых капсулах для перорального применения, таких как Lyrica[®], в ЕС с 2004 года. Lyrica[®] выпускается в виде капсул (белая: 25, 50 и 150 мг; белая и оранжевая: 75, 225 и 300 мг; оранжевая: 100 мг; светло-оранжевая: 200 мг) и в виде раствора для перорального применения (20 мг/мл). Невропатическая боль может быть связана с аномальными ощущениями, называемыми дизестезией или болью от обычно не болевых раздражителей (аллодиния). Она может включать непрерывные и/или эпизодические (пароксизмальные) компоненты. Последние напоминают резь или поражение электрическим током. Общие симптомы включают жжение или холод, ощущение покалывания, онемение и зуд. Заболевание поражает до 7-8 % европейского населения, и у 5 % пациентов оно может быть тяжелым. Невропатическая боль может возникнуть в результате расстройств периферической нервной системы или центральной нервной

системы (головного и спинного мозга). Таким образом, нейропатическая боль может быть разделена на периферическую нейропатическую боль, центральную нейропатическую боль или смешанную (периферическую и центральную) нейропатическую боль. Системное лечение нейропатии прегабалином, например, с использованием капсул для перорального приема, может привести к нескольким нежелательным реакциям, таким как головокружение, сонливость, сухость во рту, отек, помутнение зрения, увеличение веса и "патологическое мышление" (в первую очередь трудности с концентрацией/вниманием). Принимая во внимание, что периферическая нейропатическая боль связана с отдельной частью поверхности тела, местное лечение представляется возможным. В описании заявки на патент WO14168228 раскрыта композиция для местного применения, содержащая 0,2-3 % прегабалина в водном растворе или в геле, в котором прегабалин растворен в воде. Композиции, содержащие 1 и 3 % прегабалина, имели эффект облегчения боли, но через 1,5-2 ч эффект снижался (таблицы 4 и 9). Габапентин, соединение-предшественник прегабалина, применяли для местного лечения нейропатической боли в комбинации с кетаминном, ибупрофеном и баклофеном. В статье International Journal of Pharmaceutical Compounding Vol.18 No.6 [November December] 2014 (pages 504-511) авторы исследуют местную доступность габапентина в различных гелевых системах. Исследовали 1% и 5% липодермы, гели на основе жиров и полоксамерный лецитиновый органогель.

Существует несколько жидких или полутвердых композиций, известных из уровня техники, которые, по-видимому, подходят для составления прегабалина в виде системы для местной доставки.

Авторы международной патентной заявки WO2002094220 описывают пероральные растворы. В соответствии с примерами раствор габапентина для перорального применения может быть получен с использованием воды и глицерина, которые подходят для перорального раствора. Габапентин обладает сходными физическими, химическими и фармацевтическими свойствами по сравнению с прегабалином, поэтому композиции, содержащие габапентин, являются хорошими отправными точками для разработки композиций, содержащих прегабалин. Аналогичный пероральный раствор раскрыт в заявке на европейский патент №: EP1543831 с той разницей, что прегабалин используется в качестве активного ингредиента, а гидроксиэтилцеллюлоза используется в качестве загустителя и не содержит глицерина. Состав этой композиции аналогичен доступному на рынке пероральному раствору прегабалина (раствор Lyrica®). Основываясь на фактах, раскрытых в патенте US10004710B2, авторы изобретения ожидали, что эти растворы оказывают значительное обезболивающее действие даже при местном нанесении. Авторы данного описания обнаружили, что решение было эффективным даже без какого-либо

стимулирующего чрескожную абсорбцию ингредиента. Прегабалин продемонстрировал эффект облегчения боли аллодинии в мышинной модели лигирования нерва (MNL). Согласно результатам, после местного введения 2,5% водного раствора без каких-либо других ингредиентов эффект облегчения был максимальным через 1 ч, затем уменьшался, снижение было значительным и через 6 ч эффект по существу исчезал. Согласно примеру, такой же водный раствор прегабалина уменьшал нейропатическую боль у пациента-человека в течение 6 ч. Согласно использованной классификации, боль была 7 степени по десятибалльной шкале, что обеспечивает серьезную обструкцию сна. Боль заметно уменьшалась через около 30 мин (степень 3 или 4) в соответствии с описанием. Это говорит о том, что эффект у пациентов-людей может быть более длительным, чем у мышей, но снижение будет быстрее. Попытка авторов изобретения использовать доступный на рынке пероральный раствор Lyrica[®], имеющий аналогичный состав (помимо прегабалина и воды, содержащий только подсластитель и консерванты), в данном эксперименте не увенчалась успехом. Препарат Lyrica[®] был неэффективным. Кроме того, нанесение жидкого препарата на поверхность тела также затруднено. Патент предполагает, что вязкость может быть модифицирована с помощью загустителей, и предполагает, что прегабалин может быть частично в кристаллической форме, если концентрация выше, но такие примеры не были описаны. Согласно другим авторам, проницаемость соединений, таких как прегабалин, через кожу является низкой, поэтому модификация соединения или добавление усилителей проницаемости, необходимы для получения эффективной композиции для местного применения. Согласно описанию заявки на патент США № US20050209319 образование подходящего производного прегабалина, которое разлагается до прегабалина в коже, может быть использовано для более эффективных трансдермальных композиций. Такие соединения могут иметь лучшую проницаемость, чем прегабалин, но в как для новых соединений также необходимы обширные доклинические исследования, токсикологический скрининг и полные клинические исследования, которые являются рискованными и дорогостоящими. Та же проблема очевидна с впервые синтезированными эксципиентами, которые упомянуты в описании CN108703946B. Результаты использования этих новых эксципиентов были продемонстрированы в экспериментах с болевым порогом у крыс. В экспериментах на крысах эти соединения доказали, что усилители могут улучшать проницаемость прегабалина по сравнению с композицией, которая не содержит усилителей. В описании патента US8394759B2 раскрыто применение смеси эфиров жирных кислот в качестве усилителей проникновения. Патент предполагает, что смесь нескольких различных цетиловых эфиров может способствовать абсорбции прегабалина

через кожу. В патенте предполагается, что прегабалин может быть использован в количестве 0,01-15 % в карандашах-гелях. Конкретного примера применения прегабалина в описании нет. В описании заявки на патент US20170290778 раскрыты композиции, содержащие: один или более активных агентов; и от около 0,1 мас.% до около 5,0 мас.% компонента внеклеточного матрикса или его фрагмента, имеющего среднюю молекулярную массу от около 2000 до около 60000 Дальтон. Проникновение композиций через кожу человека измеряют *in vitro*. К сожалению, нет примера для композиции, содержащей прегабалин. В описании заявки на патент WO2017172603 раскрыты композиции, которые содержат диметилсульфоксид (ДМСО) в качестве вещества, способствующего проникновению, в количестве 1-30 % композиции. ДМСО в качестве дипольного апротонного растворителя является очень хорошим усилителем для проникновения через кожу. К сожалению, использование ДМСО может представлять риск, поскольку он может вызвать нежелательные реакции. Содержание ДМСО в композициях примеров описания заявки на патент WO2017172603 составляет 14-30 %, что является высоким значением. Другой возможностью трансдермального лечения нейропатической боли является комбинация различных активных ингредиентов, которые могут оказывать аддитивный или синергетический эффект с прегабалином. В патенте US10512655B1 описаны композиции витамина В для лечения нейропатической боли и в качестве анальгетика. Предлагаемое количество прегабалина составляет 0,001-0,5 %, но пример композиции для местного применения, содержащей прегабалин, отсутствует. WO2020069013A1 предполагает, что, помимо компонента, который должен абсорбироваться кожей, композиция для местного применения должна содержать сосудорасширяющее средство, способствующее абсорбции активного ингредиента. В патентной заявке прегабалин упоминается в качестве активного ингредиента, но не представлены ни рабочие примеры, ни результаты абсорбции композиции, содержащей прегабалин. Дополнительные заявки на патент относятся к гелям для местного применения, содержащим прегабалин. Авторы заявки на патент US20090247635 получили крем, содержащий 10 % прегабалина, и использовали его для лечения зуда. Состав крема не раскрыт. В описании были приведены только длинные списки ингредиентов.

Согласно экспериментам авторов изобретения композиции, содержащие прегабалин в водном растворе, не могут содержать прегабалин в достаточной концентрации для поддержания обезболивающего эффекта в течение более 3 ч при местном введении. Даже если трансдермальная биодоступность является приемлемой. Принимая во внимание, что трехчасовой безболезненный период сна является неудовлетворительно коротким, очевидно, что существует необходимость в композиции

для местного применения, имеющей более длительный эффект облегчения боли. Таким образом, существовала длительная потребность в местной терапии для лечения диабетической нейропатии или невралгии после герпеса, имеющей предпочтительно по меньшей мере пятичасовой эффект облегчения боли с низким системным воздействием для снижения побочных эффектов прегабалина. Цель авторов изобретения состояла в том, чтобы разработать стабильную фармацевтическую композицию для местного применения для лечения нейропатической боли, предпочтительно периферической нейропатической боли или постгерпетической невралгии (ПГН), которая имеет более длительный эффект облегчения боли, чем 3, более предпочтительно более чем 5 ч. Принимая во внимание то, что пораженная поверхность тела при диабетической нейропатии (ДПН) может достигать около 28 % поверхности тела, цель авторов изобретения максимально снизить системный эффект композиции для местного применения также была важной.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно было обнаружено, что цель авторов изобретения может быть достигнута путем получения композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид, где фосфолипидная фаза или композиция, содержащая прегабалин, и фосфолипид, и растворитель или смесь растворителей, гомогенизированных гомогенизатором высокого давления. Более конкретно, фармацевтическая композиция для местного применения согласно настоящему изобретению содержит прегабалин предпочтительно в количестве более 2,5 мас.% и фосфолипид в количестве 0,1-5 мас.% в гелевом или кремовом составе, в которой фазу, содержащую фосфолипид, измельчают гомогенизатором высокого давления в присутствии прегабалина или без него. Неожиданно было обнаружено, что в случае, когда фосфолипидную фазу измельчают гомогенизатором высокого давления, прегабалин, смешанный с полученной таким образом смесью, оказывает пролонгированный эффект с тем преимуществом, что эффект облегчения боли развивается за короткое время, а затем длится намного дольше, даже более 5 ч, чем эффект такого же количественного состава, продолжающийся менее 3 ч, когда компоненты смешивают и гомогенизируют без использования гомогенизатора высокого давления (НРН).

Все физические свойства и свойства стабильности композиций, имеющих одинаковый состав ингредиентов, были одинаковыми, но эффект облегчения боли был значительно более длительным в случаях, когда использовался гомогенизатор высокого давления (далее называемый гомогенизатором НРН). Таким образом, улучшенный неожиданный эффект был результатом использования гомогенизатора НРН, который

вызывает высокие силы сдвига в композиции во время указанного процесса. По-видимому, эти силы вызывают неожиданный благоприятный эффект настоящего изобретения, поэтому разумно ожидать, что каждый процесс гомогенизации, вызывающий аналогичные высокие силы сдвига, также подходит для получения композиций согласно настоящей заявке. Специалист в данной области техники может выбрать оборудование и его рабочие параметры для достижения требуемых высоких сил сдвига. Такое оборудование, которое может быть подходящим для получения композиций по настоящему изобретению, представляет собой оборудование, в котором, например, применяется аналогичная турбулентность, локальная кавитация, испытание на сдвиг, скорость соударения. Такие устройства включают смесители с высоким сдвигом, гомогенизаторы, дробилки, измельчители, такие как ультразвуковые смесители, роторные/статорные гомогенизаторы, гомогенизаторы TURRAX, шаровые мельницы, коллоидные мельницы, смесители с высоким сдвигом, щелевые гомогенизаторы, микрофлюидизаторы и так далее. Не ограничиваясь теорией, мицеллы фосфолипидов в растворителе или композиции, которые обычно образуются в протонных растворителях, частично или полностью разрушаются под действием высоких сил сдвига в процессе гомогенизации под высоким давлением. Такой эффект не может наблюдаться при использовании методов гомогенизации с меньшими силами сдвига. Смешивание и гомогенизацию композиций на каждой стадии, когда использовался гомогенизатор не высокого давления, проводили путем смешивания и гомогенизации с помощью электронного устройства Stephan UMC 5 (см. Пример R-3). Очень неожиданно, что полученный таким образом продукт сохраняет предпочтительную форму и свойства даже через 12 месяцев без каких-либо изменений, и что соединения, полученные в соответствии с настоящим изобретением, обладают самым длительным эффектом облегчения боли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель авторов изобретения была достигнута путем разработки фармацевтической композиции для местного применения, содержащей более 2,5 мас.% прегабалина и фосфолипида в количестве 0,1-5 мас.%, предпочтительно 0,1-3 мас.% в гелевой или кремовой композиции, в которой кремовая или гелевая фаза композиции, содержащей фосфолипиды, гомогенизирована гомогенизатором высокого давления в присутствии или в отсутствие прегабалина, предпочтительно микронизированного прегабалина. Гомогенизацию под высоким давлением проводят предпочтительно по меньшей мере один раз, более предпочтительно гомогенизацию проводят гомогенизатором высокого давления 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз.

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая более 2,5 мас.% прегабалина и фосфолипид в количестве 0,1-3 мас.% в гелевом или кремовом составе, в котором кремевая или гелевая фаза композиции, содержащей фосфолипиды, гомогенизирована гомогенизатором высокого давления по меньшей мере один раз в отсутствие или в присутствии прегабалина, имеет длительный, по меньшей мере пятичасовой эффект облегчения боли при местном лечении мышцей (мышинная модель нейропатической боли). Согласно предпочтительным вариантам осуществления гель или крем, содержащий прегабалин, гомогенизируют гомогенизатором высокого давления 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз.

Согласно настоящему изобретению композиция содержит прегабалин в дисперсной форме. Это означает, что композиция содержит прегабалин не только в растворенной, но и в твердой форме из-за низкой растворимости прегабалина. Растворимость прегабалина является низкой в любых растворителях. В качестве растворителей согласно настоящему изобретению используют воду и протонные растворители, такие как фармацевтически приемлемые спирты, имеющие одну или более гидроксильных групп, такие как этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, втор-бутанол в качестве спиртов, имеющих одну гидроксильную группу, пропиленгликоль, имеющий две, или глицерин, имеющий три гидроксильные группы.

В соответствии с настоящим изобретением в качестве растворителя используют воду и вышеупомянутые спирты, более предпочтительно воду, этанол или изопропанол. В предпочтительном варианте осуществления используют воду, смешанную со спиртом, предпочтительно с изопропанолом. При содержании прегабалина в смеси прегабалина и воды свыше 2,5 весовых % – кроме растворенного прегабалина – в композиции остается остаточная часть прегабалина в твердом, диспергированном виде. Таким образом, значение того, что прегабалин находится в дисперсной форме в соответствии с настоящим изобретением, заключается в том, что композиция содержит прегабалин не только в растворенной, но и в твердой форме. Соотношение растворенного и диспергированного прегабалина зависит от мас.% прегабалина в композиции, используемого растворителя и/или соотношения используемых растворителей в смеси, температуры композиции и используемых дополнительных эксципиентов. Вкратце, композиции согласно настоящему изобретению, помимо диспергированного прегабалина, также могут содержать растворенный прегабалин.

Неожиданно было обнаружено, что эффект облегчения боли композиции зависит от размера частиц используемого прегабалина. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения прегабалин, используемый в качестве

исходного материала, является измельченным, что означает, что размер частиц D_{90} используемого прегабалина составляет менее 200 мкм, предпочтительно 20-200 мкм. Более предпочтительно в качестве исходного материала используют микронизированный прегабалин, который имеет D_{90} менее 20 мкм.

Согласно настоящему изобретению в качестве растворителей используют протонный растворитель. Более конкретно, в качестве растворителя могут быть использованы вода и фармацевтически приемлемые спирты, имеющие одну или более гидроксильные группы. Эти спирты также могут быть замещенными. Предпочтительно этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, 2-бутанол могут быть использованы в качестве спирта, имеющего одну гидроксильную группу. Пропиленгликоль и глицерин могут быть использованы в качестве спиртов, имеющих более одной гидроксильной группы. Наиболее предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит воду, этанол или изопропанол или их смесь в качестве растворителя. В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения композиция содержит смесь воды и этанола или воды и изопропанола. Предпочтительное соотношение спирта и воды составляет от 1:1 до 1:40, более предпочтительно от 1:10 до 1:40, наиболее предпочтительно от 1:15 до 1:35 по массе.

Некоторые растворители по настоящему изобретению также обладают эффектом усиления проникновения. Такие растворители представляют собой, например, изопропанол и этанол. Согласно описанию указанные соединения учитывают в качестве растворителей. Следовательно, в примерах и описании соотношение, например, мас.%, этих соединений в композиции, учитывается в соотношении растворителей, и количество этих растворителей не включается в соотношение количества вещества, способствующего проникновению.

Фосфолипиды, используемые в композициях по настоящему изобретению, также являются хорошо известными веществами, способствующим проникновению. Принимая во внимание, что фосфолипиды и обработка фосфолипидов в процессе имеют решающее значение, количество фосфолипидов, используемых в процессе НРН, не учитывается в количестве веществ, способствующих проникновению. Но не исключено, что помимо фосфолипидов, обработанных с помощью НРН, в композицию добавляют дополнительные фосфолипиды. В таком случае использованные дополнительные фосфолипиды учитываются как другие вещества, способствующего проникновению.

Фосфолипиды согласно настоящему изобретению представляют собой природные или синтетические фосфолипиды. В качестве фосфолипидов могут быть использованы фосфатидная кислота (фосфатидат), фосфатидилэтаноламин (цефалин), фосфатидилхолин,

фосфатидилсерин, фосфоинозитиды, такие как фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитол фосфат, фосфатидилинозитол бисфосфат, фосфатидилинозитол трисфосфат, церамид фосфорилхолин, церамид фосфорилэтанолламин, церамид фосфорилипид или их производные и смеси. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно может быть использован фосфатидилхолин (лецитин), более предпочтительно соевый лецитин, обезжиренный соевый лецитин, липоид P75, липоид S75.

Композиция для местного применения согласно настоящему изобретению представляет собой гель, крем или гель-крем. Для достижения предпочтительных свойств геля, крема или гель-крема в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения также используется реологический модификатор. В качестве реологического модификатора также могут быть использованы полоксамеры, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), гидроксилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, и растительные камеди, такие как ксантановая камедь или гуаровая камедь. Предпочтительно используют карбомеры, наиболее предпочтительно карбомер 980.

Указанные композиции в соответствии с настоящим изобретением обычно содержат другие эксципиенты, помимо фармацевтически активных ингредиентов.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать смягчающие вещества в качестве эксципиентов, которые являются эффективными увлажняющими средствами, которые могут способствовать поддержанию естественного защитного барьера кожи и регидратации кожи. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция для местного применения может быть получена способом, в котором она может содержать в качестве смягчающего вещества лактат аммония, витамины А, D и E, ланолин, ланолиновый спирт, дибензоат пропиленгликоля, растительные масла, растительные экстракты, сложные эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, синтетические полимеры, кремниевые соединения, жирные кислоты, производные минерального масла, воски или их смесь. Например, в качестве смягчающего вещества растительного масла можно использовать кокосовое масло, соевое масло, масло соевых бобов, масло виноградных косточек, масло фундука, масло семян *Helianthus annuus* (подсолнечника), масло семян конопли, гидрогенизированное оливковое масло, гидрогенизированное масло соевых бобов, арахисовое масло, масло пекана, масло *Persea gratissima* (авокадо), масло семян фисташек, масло семян сливы, масло семян *Limnanthes alba* (пенник луговой), масло *Oenothera biennis*, масло плодов *olea europaea*, неомыляемые фракции масла *olea europaea*,

оливковое масло/масло плодов оливы, масло семян *Orbignya oleifera*, масло *Oryza sativa*, пальмовое масло, экстракт *Palmaria palmata*, масло *Prunus armeniaca*, масло семян *Prunus domestica*, сладкую сливу, экстракт семян тыквы, рапсовое масло, масло киноа, масло сладкого миндаля, масло рисовых отрубей, рисовое масло, *Ricinus communis*, масло семян сафлора, масло семян *Sesamum indicum*, масло *Triticum vulgare*, масло ореха, масло ростков пшеницы, масло семян *Pongamia glabra*, масло семян *Moringa oleifera* или их смесь. В качестве растительного экстракта могут быть использованы, например, экстракт *Haslea ostrearia*, масло *Helianthus*, экстракт *Himantalia elongata*, экстракт ирландского мха, масло семян *Mangifera indica* (манго), *Mast°Carpus stellatus*, *Micr°Cystis aeruginosa*, масло семян *Murumuru*, экстракт *Padina pavonica*, *Orbignya martiana*, *Prunus amygdalus dulcis*, масло киноа, *Rosa canina*, *Rosa centifolia*, масло ши, гидролизированный экстракт водорослей или их смесь. В качестве сложных эфиров жирного спирта могут быть использованы, например, лауриллактат, миристилмиристат, неопентилгликольдикаприлат, октилпальмитат, октилстеарат, триизоцетилцитрат, триоктилододecilцитрат, масло семян *Raphanus sativus* (редис) или их смесь.

В качестве смягчающего вещества сложного эфира жирных кислот могут быть использованы, например, стеараты, глицерилстеарат, стеарат гликоля, гексиллаурат, гидрогенизированный коко-глицерид, гидрогенизированные пальмовые глицериды, сесквистеарат метилглюкозы, октилододecil миристат, октилододecil неопентаноат, полиглицерилмоностеарат, полиглицерил-2-триизостеарат, полиглицерил-4 изостеарат, полиглицерил-6-изостеарат, пропиленгликоль изостеарат, пропиленгликоль лаурат, стеарилстеарат, тридецилстеарат, триглицериды, трилаурин, триоктаноин, глицериды ростков пшеницы, глицерил бегенат, глицерил розинат, лаурил лаурат, масло семян *Salvia hispanica* (чиа), аргановое масло, каприлил каприлат/капрат, этилгексил оливат, изоамил кокоат, стеарат сахарозы, диизостеарил-полиглицерил-3-димер дилинолеат, цетеарет-6 оливат, коко-каприлат, бегенил бегенат, глицерилстеарат цитрат или их смесь. В качестве жирного спирта можно использовать, например, гексилдеканол, октилододеканол, стеариловый спирт, миристиловый спирт или их смесь. В качестве смягчающего вещества синтетического полимера может быть использован, например, гидрогенизированный полидецен, гидрогенизированный полиизобутен, ПЭГ-10 рапсовый стерол, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 метилглюкоза сесквистеарат, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 миндальные глицериды, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-7 глицерилкокоат, ПЭГ-8, ПЭГ 90М, ПЭГ/ППГ-17/6 сополимер (ПЭГ означает полиэтиленгликоль; ППГ означает полипропиленгликоль), полиэтилен, ППГ-3 бензиловый эфир миристат, натрий ПЭГ-7 карбоксилат оливкового масла,

триэтоксисилилэтил полидиметилсилоксиэтил гексилдиметикон, метилглюцет-20 бензоат, полиглицерил-10 стеарат, полиглицерил-4 лаурат, полиглицерил-4 оливат, полиглицерил-3 стеарат или их смесь.

В качестве смягчающего вещества типа жирных кислот можно использовать, например, гидролизованные сложные эфиры жожоба, линолевую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, тригидроксистеарин или их смесь. В качестве смягчающего вещества типа производного минерального масла могут быть использованы, например, вазелин, жидкий парафин или их смесь. В качестве смягчающего вещества воскового типа также может использоваться, например, пчелиный воск или синтетический пчелиный воск. Предпочтительно в качестве смягчающих веществ могут быть использованы витамины А, D и E, ланолин, ланолиновый спирт, дибензоат пропиленгликоля, растительные масла, растительные экстракты, сложные эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, синтетических полимеров, кремниевые соединения, жирные кислоты, производные минерального масла, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот может быть использован цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов может быть использован октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот может быть использован децилолеат, в качестве растительного масла может быть использовано кокосовое масло, или их смесь.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция для местного применения может содержать дополнительные вещества, способствующие проникновению, такие как DL-альфа-токоферол, диметилсульфоксид диэтилсебацат, гликофуrol, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, лауриновая кислота, линолевая кислота, метилпирролидон, миристиновая кислота, олеиновая кислота, олеиловый спирт, пальмитиновая кислота*, полиоксиэтилен алкиловые простые эфиры, полиоксиглицериды, например, каприлокапроил полиоксилглицериды, полиоксилглицериды ii): лауроил полиоксилглицериды, полиоксилглицериды, такие как линолеоил полиоксилглицериды, полиоксилглицериды, тимол, трикаприлин, камфора рацемическая, ментол, цетилдеcanoат, цетил лаурат, цетил меристат, цетилмиристолеат, цетил олеат, цетил пальмитат, цетилпальмитолеат, цетилстеарат, или используют смесь веществ, способствующих проникновению. Спирты, которые используют в качестве растворителя, также обладают эффектом усиления проникновения.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения также используются консерванты. В качестве консервантов могут быть

использованы ЭДТА, производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксibenзоаты, тимеросал, хлоргексидинбензиловый спирт и бензалкония хлорид, феноксиэтанол, предпочтительно бензиловый спирт, или их смесь, более предпочтительно смесь бензинового спирта и ЭДТА. ЭДТА используется в качестве комплексообразующего соединения помимо своей консервирующей роли.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция для местного применения может также содержать регуляторы рН. Предпочтительно в качестве регулятора рН могут быть использованы аммиак, раствор аммония, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, гидрокарбонаты или органические основания, такие как первичные, вторичные или третичные амины, наиболее предпочтительно водный раствор аммония.

Гомогенизация представляет собой процесс, который играет решающую роль в настоящем изобретении. Для ясности в случае использования процесса гомогенизации высокого давления (НРН), который способен изменять структуру композиции таким образом, что достигается неожиданный результат, представляющий собой длительный период облегчения боли, этот факт упоминается как "гомогенизация НРН", "гомогенизация под высоким давлением", "гомогенизация гомогенизатором НРН" и тому подобное. В тех случаях, когда процесс гомогенизации вызывает гомогенное распределение смешанных ингредиентов, используются только термины "гомогенизация", "смешивание", "смешанный" и тому подобное. Существенным признаком настоящего изобретения является то, что по меньшей мере на одной стадии способа фосфолипид должен быть гомогенизирован гомогенизатором НРН в присутствии растворителя, такого как вода, вышеупомянутый спирт или их смесь.

Критическое влияние гомогенизации НРН с высоким сдвигом на эффективность явно продемонстрировано на крысиной модели формалин-индуцированной нейропатии у крыс. В примере 4 два геля одной и той же композиции, содержащие 15 % прегабалина, полученные различными способами, сравнивали с составами плацебо аналогичных композиций. А именно, PGA0450717 (композиция R-3), который не подвергали гомогенизации НРН, сравнивали с плацебо PGA0440717 (композиция P-1), липидную фазу которого также не обрабатывали гомогенизатором НРН. Эффект двух композиций в течение общего времени измерения и во второй фазе, который вызывает симптомы, характерные для нейропатического повреждения нервов, не отличался между двумя композициями. Результаты были совершенно разными в случае сравнения PGA0470717, также содержащего 15 % прегабалина, с плацебо PGA0460717, а именно, PGA0470717 вызывал значительное снижение боли в течение всего времени измерения и во второй

фазе также по сравнению с плацебо. Обе композиции, PGA0470717 и плацебо PGA0460717, получали путем гомогенизации 5 раз смеси набухшего фосфолипида и изопропилового спирта гомогенизатором НРН. Результаты показаны на фигуре 10.

Во время разработки авторы изобретения пытались использовать различные гели, например, липодермы, но стабильность этих гелей была неприемлемой. Неожиданно было обнаружено, что фосфолипиды могут быть использованы в качестве веществ, способствующих проникновению, в композиции для местного применения, содержащей прегабалин, для лечения нейропатической боли, предпочтительно периферической нейропатической боли или постгерпетической невралгии (ПГН), но длительный эффект может быть достигнут только при гомогенизации фосфолипидов гомогенизатором высокого давления в присутствии растворителя, предпочтительно в присутствии воды, более предпочтительно в присутствии смеси воды и спирта. Эффект облегчения боли различных фармацевтических препаратов может быть смоделирован в соответствии с моделью лигирования медиального подошвенного нерва, далее называемой тестом MNLP (Sci Rep-2016, <http://www.nature.com/scientificreports>). Используя этот тест, авторы неожиданно обнаружили, что местное лечение композицией, которая содержит фосфолипид, гомогенизированный гомогенизатором высокого давления (НРН), имеет значительные и длительные эффекты в экспериментах в отношении порогового значения отведения ноги. Напротив, при местной обработке, при которой фосфолипиды не гомогенизировали гомогенизатором высокого давления, эффект быстро снижался через 3 ч. На фиг. 1 испытание MNLP трех аналогичных композиций показано следующим образом:

Партия №	PGA218071 9	PGA219071 9	PGA045071 7	PGA04707 17	PGA16010 18
Способ	R-1 (референс ный пример)	R-2 (референс ный пример)	R-3 (референс ный пример)	WE-1 (Рабочий пример настоящег о изобретени я)	WE-2 (Рабочий пример настоящег о изобретени я)
Соединение	г	г	г	г	г
Прегабалин (микронозированные)	2,5000*	5,0000**	15,0000*	15,0000*	5,0000*

й*, измельченный**)					
Лецитин (Липоид Р 75) * СОЕВЫЙ ЛЕЦИТИН (обезжиренный соевый лецитин)	0,5000	0,5000	0,5000*	0,5000*	1,0000
Децилолеат/Kollicre am DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Рафинированное кокосовое масло	5,0000	5,0000	0,0000	0,0000	10,0000
Октилдодеканол			2,5000	2,5000	
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	5,0000	5,0000	10,0000
DL-альфа- токоферол	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500
Бензиловый спирт	1,0000	1,0000	0,0000	0,0000	2,0000
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Карбомеры (980)	0,4000	0,4000	0,3750	0,3750	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водный)	0,3136	0,3136	0,2940	0,2940	0,2940
Очищенная вода	78,7839	76,2839	74,8285	74,8285	69,8285
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<u>Количество НРН липидной фазы</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>Условия проведения теста на пороговое значение отведения стопы</u>					
<u>Прегабалин</u>	<u>2,5 %</u>	<u>5 %</u>	<u>15 %</u>	<u>15 %</u>	<u>5 %</u>
<u>Площадь (на лапе с MPNL*)</u>	<u>2 см²</u>				

<u>Количество</u> <u>композиции [мкл]</u> <u>(на лапе с MPNL)</u>	<u>50 мкл</u>	<u>20 мкл</u>	<u>50 мкл</u>	<u>50 мкл</u>	<u>20 мкл</u>
<u>Количество</u> в <u>группе (n)</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>6</u>

* - MPNL - лигирование медиального подошвенного нерва

Таким образом, фосфолипиды в композициях PGA2180719, PGA2190719 и PGA0450717 не гомогенизировали в присутствии растворителя гомогенизатором НРН, при этом PGA0470717 и PGA1601018 получали согласно настоящему изобретению.

Во всех случаях эффект облегчения боли развивался за 30 минут, что говорит о том, что абсорбция композиций через кожу является превосходной для каждой композиции, но эффект композиции PGA2180719, которая содержит прегабалин в растворенной форме, снижался почти до исходного уровня через 5 ч. Используя композицию PGA2190719, которая содержит прегабалин в дисперсной форме, эффект снижается почти вдвое от максимального уровня через 5 ч. Композиция PGA1601018 согласно настоящему изобретению оказывает значительный эффект через 5 ч. Разница между неповрежденной лапой и лапой с MPNL через 5 часов по сравнению с исходным уровнем показывает, что эффект является значительным даже через 5 ч.

Кроме того, на основании статьи Bennett GJ, et al (Pain., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. 1988 Apr;33(1):87-107) разработан способ исследования композиций по настоящему изобретению. Таким образом, авторы изобретения исследовали композиции согласно настоящему изобретению также с другой моделью для измерения облегчения периферической нейропатической боли. А именно, авторы изобретения провели исследования на крысах с использованием модели хронической компрессии (CCI). Через три недели после повреждения нерва у крыс оценивали пороговые значения механического отведения задней лапы. Пороговое значение отведения лапы (PWT) определяли с помощью электронного прибора фон Фрея в соответствии с модифицированным методом Диксона "вверх-вниз" (Efficient analysis of experimental observations., Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980; 20:441-62). Результаты также доказали, что композиции по настоящему изобретению оказывают благоприятный эффект в отношении облегчения периферической нейропатической боли. Использование геля 5 мг прегабалина (PGA2330320)/4 см² в 50 мкл 10% крема вызывает более чем пятичасовое облегчение боли у крыс. Способ и результаты показаны в примере 3 и на фиг. 9.

Как упоминалось выше, эффект композиций согласно изобретению может быть обнаружен очень быстро, в течение 30 минут, например, также при использовании модели MPNL. Исследовали абсорбцию композиций PGA 1601018, содержащей 5 % прегабалина, и PGA 1591018, содержащей 10 % прегабалина. Было показано, что через час после обработки гели полностью абсорбировались в обоих случаях, хотя гель содержал диспергированные твердые частицы прегабалина. На фиг. 11 показаны фотографии поверхности кожи свиньи до, через час и через два часа после обработки. Через 1 ч даже композиция с 10 % прегабалина, по-видимому, полностью абсорбировалась. Композицию PGA1671118 по настоящему изобретению (способ WE-2) сравнивали с другими коммерчески доступными кремами, содержащими диспергированные частицы, а именно Neogranormone[®] и более продвинутой формой Mometasone Medimer[®]. Композиция (PGA1671118) "абсорбировалась" в течение менее одного часа, в то время как две другие коммерческие композиции все еще были видны на коже свиньи через 3 часа. Через 3 ч для PGA1671118 не наблюдалось осаждения или кристаллизации при увеличении. Фотографии из эксперимента приведены на фиг. 12.

В ходе исследований авторы изобретения не обнаружили никаких физических различий между композициями, которые могли бы объяснить разницу эффектов. Ни композиции по настоящему изобретению, гомогенизированные гомогенизатором НРН, ни референсные композиции не содержали липосом. Первое ожидание авторов изобретения заключалось в том, что при использовании лецитина должна была сформироваться липосомная структура, которая должна была вызывать хорошие абсорбционные свойства и длительный эффект облегчения боли. Напротив, ни композиции согласно настоящему изобретению, гомогенизированные гомогенизатором НРН, ни композиции, гомогенизированные в обычном смесительном оборудовании, не показали липосомную структуру, наблюдаемую с помощью электронного микроскопа. Кроме того, не было существенной разницы между разными композициями в этих тестах. PGA0450717 и PGA0470717 были протестированы с помощью трансмиссионной электронной микроскопии при криоскальвании образца (FF-TEM). Результаты не показали существенных различий между композициями. Авторы изобретения обнаружили только, что в матрице этих двух образцов были диспергированы мелкие частицы, а также кристаллы лекарственного средства размером несколько мкм (фиг. 7).

Авторы изобретения также изучили влияние количества процессов гомогенизации НРН. Неожиданно было обнаружено, что одна гомогенизация НРН приводит к более длительному эффекту облегчения боли по сравнению с референсными продуктами, которые не были гомогенизированы гомогенизатором НРН. Эффекты кажутся более

сильными после трех или более этапов гомогенизации НРН в соответствии со следующими тестами:

Партия №	PGA098041	PGA099041	PGA100041	PGA104041	PGA151091
	8	8	8	8	8
Тип способа	WE-1	WE-1	WE-1	WE-1	WE-3
Прегабалин (микролизированный)	15,0000	15,0000	15,0000	15,0000	10,0000
Фосфолипид (лецитин)	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,2500
количество НРН липидной фазы	1	3	4	9	125
<u>Условия проведения теста на пороговое значение отведения стопы</u>					
<u>Прегабалин %</u>	<u>15 %</u>	<u>15 %</u>	<u>15 %</u>	<u>15 %</u>	<u>10 %</u>
<u>Площадь (на лапе с MPNL)</u>	<u>2 см²</u>				
<u>Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)</u>	<u>20 мкл</u>				
<u>Количество в группе (n)</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>6</u>	<u>7</u>

На фиг. 2 показаны результаты тех же количественных композиций, гомогенизированных 1, 3, 4, 9 раз. Наблюдается некоторое улучшение с увеличением числа гомогенизаций НРН. В ходе поиска ограничения процедуры авторы изобретения гомогенизировали подобную композицию путем НРН 125 раз. Результат показывает, что длительный эффект не исчезает даже после многих стадий гомогенизации НРН.

Во время разработки настоящего изобретения авторы изобретения неожиданно обнаружили, что эффект облегчения боли может быть достигнут с композициями,

содержащими прегабалин в очень большом диапазоне 3-37,5 %. Предпочтительно диапазон содержания прегабалина составляет 3-15 %, более предпочтительно 3-10 %, наиболее предпочтительно 5-10 %.

Партия №	PGA1591 018	PGA1601 018	PGA1370 718	PGA1450 718	PGA1460 718	PGA1520 918
Тип способа	WE-2	WE-2	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3
Прегабалин (микролизирован ный)	10,0000	5,0000	15,0000	10,0000	5,0000	37,5000
Фосфолипид (лецитин)	1,0000	1,0000	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500
Децилолеат/Kolli cream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодеканол	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Кокосовое масло	10,0000	10,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
DL-альфа- токоферол	0,2500	0,2500	0,1250	0,1250	0,1250	0,1250
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Бензиловый спирт	2,0000	2,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Карбомеры (Карбопол 980)	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водный)	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940
Все ингредиенты	35,1715	30,1715	19,7965	14,7965	9,7965	42,2965
Очищенная вода	64,8285	69,8285	80,2035	85,2035	90,2035	57,7035
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы	5	5	5	5	5	5
<u>Условия</u> <u>проведения теста</u>						

<u>на пороговое значение отведения стопы</u>						
<u>Прегабалин %</u>	<u>10 %</u>	<u>5 %</u>	<u>15 %</u>	<u>10 %</u>	<u>5 %</u>	<u>37,5 %</u>
<u>Площадь (на лапе с MPNL)</u>	<u>2 см²</u>					
<u>Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)</u>	<u>20 мкл</u>					
<u>Количество в группе (n)</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>6</u>

На фиг. 3 показаны сравнительные результаты для композиций PGA1370718, PGA1450718 и PGA1460718. Все композиции были эффективными, и на основании результатов, с одной стороны, кажется, что эффект пропорционален дозе. С другой стороны, нет существенной разницы между эффектом композиций, содержащих 10 % или 15 % прегабалина. Обе композиции обладают сильным эффектом облегчения боли через 30 минут, который остается на высоком уровне в течение по меньшей мере 5 ч. Эффект композиции, содержащей 5 % прегабалина, развивался медленнее. Через час эта композиция оказывает сильный эффект, который длится по меньшей мере 5 ч. Сравнение композиций PGA1591018 и PGA1601018 с модификацией других ингредиентов может способствовать быстрой абсорбции. Эти композиции имеют аналогично быстрое начало эффекта в течение 30 минут, и эффект также длится по меньшей мере 5 ч. Кроме того, композиция, содержащая 37,5 % прегабалина, также обладает длительным действием. Очевидно, что высокое содержание прегабалина затрудняет распределение композиции, но композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы с содержанием прегабалина в широком диапазоне концентраций.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения способ включает не только гомогенизацию липидной фазы гомогенизатором НРН, но и водную суспензию прегабалина. Затем гомогенизируют липидную фазу и гомогенизированную НРН водную дисперсию, что показано в рабочем примере WE-5 ниже. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения способ осуществляют путем получения водной смеси, которая содержит диспергированный прегабалин и фосфолипид и необязательно другие эксципиенты, гомогенизированные

вместе гомогенизатором НРН 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз, более предпочтительно 3-5 раз.

В частности, способ может быть осуществлен следующим образом: в десятикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем рН доводят до 7,0 путем добавления водного раствора аммония. Затем в увеличенном в десять раз количестве очищенной воды лецитин (например, липоид Р 75) набухает при 25-40 °С, затем необязательно к смеси добавляют дополнительные эксципиенты, такие как изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол, и гомогенизируют с водной дисперсией прегабалина. Затем полученную таким образом смесь диспергированного прегабалина и фосфолипида гомогенизируют гомогенизатором НРН 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз, более предпочтительно 3-5 раз. Полученную таким образом фазу, содержащую прегабалин и фосфолипид, смешивают с гелевой фазой, затем предпочтительно добавляют дополнительные эксципиенты, такие как кокосовое масло, децилолеат, ЭДТА и бензиловый спирт. При необходимости в конце добавляют дополнительный реологический модификатор.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения способ осуществляют путем получения гелевой водной смеси, которая содержит диспергированный прегабалин и фосфолипид и необязательно другие эксципиенты, и которая гомогенизирована гомогенизатором НРН 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз, более предпочтительно 3-5 раз. В частности, способ может быть осуществлен следующим образом: в десятикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем рН 7,0 регулируют путем добавления водного раствора аммония. Затем в десятикратном количестве очищенной воды лецитин (например, липоид Р 75) набухает при 25-40 °С, затем необязательно к смеси добавляют дополнительные эксципиенты, такие как изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол, и гомогенизируют с водной дисперсией прегабалина. Затем полученную таким образом смесь смешивают с предварительно приготовленной гелевой фазой и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН 1-125 раз, предпочтительно 3-10 раз, более предпочтительно 3-5 раз. При необходимости в композицию добавляют дополнительные эксципиенты, такие как кокосовое масло, децилолеат, ЭДТА и бензиловый спирт. При необходимости в конце добавляют дополнительный реологический модификатор.

Кроме того, авторы неожиданно обнаружили, что в случае, когда липидную фазу и затем всю смесь с прегабалином также гомогенизируют гомогенизатором высокого давления, полученный таким образом продукт имеет еще более сильный и длительный

эффект по сравнению с соединениями, в которых липидную фазу гомогенизировали гомогенизатором высокого давления:

Партия №	PGA1601018	PGA2150619	PGA2211119*
Тип способа	WE-2	WE-4	WE-4
Прегабалин	5,0000 (микрометризованный)	5,0000 (измельченный)	5,0000 (микрометризованный)
Фосфолипид (лецитин)	1,0000	0,5000	0,5000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодеканол	0,0000	0,0000	0,0000
Кокосовое масло	10,0000	5,0000	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500	0,2500	0,2500
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025
Бензиловый спирт	2,0000	1,0000	1,0000
Карбомеры (Карбопол 980)	0,3750	0,4000	0,4000
Раствор аммония	0,2940	0,3136	0,3136
Все ингредиенты	30,1715	23,7161	23,7161
Очищенная вода	69,8285	76,2839	76,2839
Итого	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы	5	5	5
количество НРН другой композиции	0	+3	+3
Условия проведения теста на пороговое значение отведения стопы			
Прегабалин %	5 %	5 %	5 %
Площадь (на лапе с MPNL)	2 см ²	2 см ²	2 см ²

Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)	20 мкл	20 мкл	20 мкл
Количество в группе (n)	6	6	6

Сравнивая эффекты облегчения боли композицию PGA1601018 (способ WE-2, результаты на фиг. 3), в котором липидная фаза была гомогенизирована только 5 раз, с композицией PGA2150619 (способ WE-4, результаты на фиг. 4), в которой не только липидная фаза, но и вся композиция, до добавления реологического модификатора, была гомогенизирована 5 раз, авторы обнаружили, что эффект был сильнее через 30 минут, и через 5 ч разница между интенсивностью стимула между неповрежденной лапой и лапой с MPNL была значительно меньше в случае PGA2150619, чем в случае PGA1601018 при тех же обстоятельствах. Кроме того, авторы изобретения изучили влияние размера частиц используемого прегабалина. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что микронизированный прегабалин обладает более сильным действием. В ходе разработки авторы изобретения сравнили действие композиций PGA2150619 и PGA2211119. Единственное различие между композициями заключалось в том, что PGA2211119 содержит более мелкие микронизированные частицы прегабалина. На фиг. 4 показано, что меньший размер частиц продукта усиливает действие композиции. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемый прегабалин микронизирован.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения прегабалин, используемый в качестве исходного материала, является измельченным, что означает, что размер частиц D_{90} используемого прегабалина составляет менее 200 мкм, предпочтительно 20-200 мкм. Более предпочтительно в качестве исходного материала используют микронизированный прегабалин, который имеет D_{90} менее 20 мкм.

D_{90} представляет собой параметр, который дает значение менее 90% размера частиц испытуемого вещества, которое может быть определено с помощью лазерного дифракционного определения размера частиц. Метод определения приведен в экспериментальном разделе.

Авторы изобретения изучили продолжительность эффекта композиций по настоящему изобретению. Авторы изобретения обнаружили, что композиции по настоящему изобретению обладают более длительным эффектом облегчения боли, чем 5 ч, что было целью изобретения. Например, авторы изобретения обнаружили, что PGA2211119 обладает значительным эффектом облегчения боли даже через 8 ч (фиг. 5).

При разработке композиции прегабалина для местного применения было предложено исследовать не только эффект обработки целевой области, т.е. снижение механической гиперчувствительности в нейропатической области, но и системную эффективность/эффект. Эти исследования также проводили на мышинной модели нейропатии. Обработки в этих экспериментах проводили не на ноге с нейропатией, а дальше от другой (левой) задней ноги или бритой верхней части спины, вблизи шеи мышей. В каждом случае крем наносили массирующими движениями в течение 1 мин или до абсорбции крема. Размер обрабатываемых поверхностей составлял около 2 см² для стопы и около 2 или около 6 см² для верхней части спины, вблизи шеи.

Согласно нашим экспериментам, местное введение прегабалина имеет лишь незначительный системный эффект с использованием метода тестирования, описанного выше. Например, композиция PGA2211119 (содержание прегабалина 5 %), используемая в дозе 20 мкл на 2 см² поверхности лапы с MPNL, обладает значительным и длительным эффектом облегчения боли в течение 5 или даже 8 ч (фиг. 5). В случае, когда на верхнюю часть спины, вблизи шеи мыши на поверхность 2 см², наносится в 2,5 раза больше экспериментальной дозы прегабалина композиции PGA2211119 (50 мкл), значимого обезболивающего эффекта в отношении лапы с MPNL не наблюдается. Это показывает, что никакое значительное количество прегабалина не абсорбируется таким образом, чтобы достаточное количество прегабалина попадало в кровоток, вызывая системный эффект облегчения боли. Кроме того, даже если 2,5-кратную терапевтическую дозу наносят на поверхность площадью 6 см² на верхней части спины мыши вблизи области шеи, которая составляет значительную часть всей поверхности мыши, значительного эффекта не наблюдается (см. фиг. 6).

Таким образом, композиции по настоящему изобретению эффективны при лечении нейропатической боли. Согласно экспериментам авторов изобретения на крысах Wistar массой около 280-300 г, крысам, перенесшим операцию CCI, вводили около 16,6 мг/кг прегабалина, который показал нейропатическую плантарную чувствительность на площади поверхности 4 см² прооперированной лапы крыс. При нанесении 5-15 % композиции по настоящему изобретению гиперчувствительность прооперированной лапы животного вскоре исчезает, и обезболивающий эффект начинает уменьшаться только через 5 ч, то есть даже через 5 ч обезболивающий эффект композиции является значительным. Также возможно нанесение 33,3 мг 15% PGA0470717, или 50,0 мг 10% PGA2330320, или 100,0 мг 5% PGA1601018 композиции по настоящему изобретению на площадь 4 см² ступни лапы. Поскольку местное введение композиций по настоящему изобретению в дозе 16,6 мг/кг у крыс остается эффективным в течение по меньшей мере 5

ч, хотя пероральное введение того же количества не вызывает боли, предполагается, что в случае местного введения по настоящему изобретению требуется меньше прегабалина, чем при пероральном введении. Поскольку фармакокинетические эксперименты авторов изобретения показывают, что прегабалин поступает в кровоток в очень небольших количествах во время местного применения, ожидается, что людям потребуется меньше прегабалина по сравнению с пероральным введением, поэтому побочные эффекты прегабалина не появятся, помимо уменьшения нейропатической боли.

Таким образом, композиции по настоящему изобретению обладают длительным эффектом облегчения боли путем местного применения композиции, содержащей прегабалин, без системных побочных эффектов. Следовательно, она может быть альтернативой для пациентов, которые получают пероральное лечение прегабалином для облегчения боли при различных типах боли, таких как невропатическая боль, при периферической невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты с диабетом или пациенты, перенесшие опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), и центральной невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты, перенесшие повреждение спинного мозга; диабетической нейропатии, каузалгии, авульсии плечевого сплетения, затылочной невралгии, симпатической рефлекторной дистрофии, фибромиалгии, подагры, фантомной боли в конечностях, боли в пояснице и других форм невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов, предпочтительно для лечения нейропатии, диабетической нейропатии, периферической невропатической боли, постгерпетической боли, наиболее предпочтительно невропатической боли, предпочтительно периферической невропатической боли или постгерпетической невралгии (ПГН).

Как описано выше, важнейшим признаком настоящего изобретения является то, что композиция содержит фосфолипид в качестве усилителя абсорбции в специальной обработанной форме, а именно, используемый фосфолипид или по меньшей мере его часть должна быть смешана и гомогенизирована с растворителем с использованием гомогенизатора НРН или оборудования, которое может обеспечить аналогичные условия.

Без привязки к теории, высокие силы сдвига с точки зрения мощного движения жидкости, содержащей фосфолипид, модифицируют фосфолипидную структуру в смеси таким образом, что новая структура является стабильной в течение длительного времени и приводит к хорошей абсорбции прегабалина и длительному периоду эффекта облегчения боли, даже когда прегабалин диспергирован в композиции. Согласно теории авторов изобретения, количество мицелл значительно уменьшается из-за эффекта высокого сдвига гомогенизации НРН.

Следовательно, настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид, получаемой способом, в котором смесь, содержащую фосфолипид и растворитель, гомогенизируют гомогенизатором высокого давления, и где прегабалин находится в дисперсной форме. Согласно настоящему изобретению фосфолипиды могут быть гомогенизированы гомогенизатором НРН на любой стадии способа. Прегабалин может быть добавлен на любой стадии по настоящему изобретению в количестве, которое не может полностью раствориться. Таким образом, нерастворенная часть прегабалина диспергирована в виде твердых частиц в смеси.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид, в котором

- гомогенизируют фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизатором высокого давления и смешивают прегабалин с композицией, или
- смешивают фосфолипид, растворитель и прегабалин и гомогенизируют полученную таким образом смесь гомогенизатором высокого давления, где полученная таким образом композиция содержит прегабалин в дисперсной форме.

Получение такой композиции, которая содержит, помимо прегабалина, смесь фосфолипида и растворителя, обработанную гомогенизатором НРН или оборудованием, способным оказывать аналогичное воздействие на указанную смесь, и дополнительные эксципиенты, может быть выполнено несколькими различными способами в зависимости, например, от последовательности дозирования ингредиентов. В ходе экспериментальной работы авторы изобретения обнаружили, что последовательность дозирования не важна с точки зрения результата. Например, можно гомогенизировать фосфолипид в присутствии или в отсутствие прегабалина или любых других эксципиентов. Сущность заключается в том, что к концу осуществления способа фосфолипид по меньшей мере в присутствии растворителя и по меньшей мере один раз, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз должен быть обработан НРН или оборудованием, имеющим аналогичный эффект.

В предпочтительном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит дополнительный реологический модификатор. Другими словами, композиция по настоящему изобретению может быть составлена в виде геля, крема или гель-крема путем добавления в композицию реологического модификатора.

Цель добавления реологического модификатора заключается в том, что крем, гель или гель-крем можно вводить местно в виде жидкости. Кроме того, композиция содержит

диспергированный прегабалин, и дисперсия легче стабилизируется в композиции, содержащей реологический модификатор, такой как полоксамер, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлоза, и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, наиболее предпочтительно карбомеры. Если гелевую фазу добавляют к композиции перед процессом гомогенизации НРН, может потребоваться добавить дополнительный реологический модификатор для преобразования формы геля, крема или гель-крема композиции, поскольку высокие силы сдвига могут разрушить форму геля, крема или гель-крема.

Более конкретно, фармацевтическая композиция для местного применения может быть получена следующим образом:

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем добавляют реологический модификатор и к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, или

смесь растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, затем добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смесь растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, и полученную таким образом смесь добавляют к смеси прегабалина и необязательно других эксципиентов, которые были отдельно гомогенизированы гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную

таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу, описанному выше, например, таким образом, что

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем добавляют реологический модификатор и к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, затем добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, и необязательно других эксципиентов, гомогенизируют гомогенизатором НРН, и полученную таким образом смесь добавляют к смеси прегабалина и необязательно других эксципиентов, где смесь, содержащую прегабалин, отдельно гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, и необязательно других эксципиентов, гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем добавляют реологический модификатор, или

смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, и необязательно других эксципиентов, гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция для местного применения может быть получена способом, который может быть осуществлен таким образом, что смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других эксципиентов гомогенизируют и

- гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты добавляют к полученной таким образом смеси и затем гомогенизируют, или

- добавляют реологический модификатор, и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу, описанному выше, например, в котором смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других эксципиентов гомогенизируют и

- затем гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты добавляют к полученной таким образом смеси и гомогенизируют, или

- добавляют реологический модификатор, и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

Согласно настоящему изобретению композицию для местного применения можно получить способом, в котором смесь, содержащую фосфолипид, растворитель или смесь растворителей и необязательно прегабалин и другие эксципиенты, гомогенизируют гомогенизатором высокого давления по меньшей мере 1 раз, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз.

Таким образом, способ получения фармацевтической композиции для местного применения может быть осуществлен, как описано выше, при этом способ включает гомогенизацию НРН смеси фосфолипида, растворителя или смеси растворителей и необязательно прегабалина и других эксципиентов, где гомогенизацию под высоким давлением проводят по меньшей мере 1 раз, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом согласно настоящему изобретению, содержит более 2,5 мас.% прегабалина и 0,1-5 мас.% фосфолипида, гомогенизированного гомогенизатором высокого давления, и прегабалин находится в дисперсной форме в композиции.

Более конкретно, в соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция для местного применения может быть получена в соответствии с настоящим изобретением, причем она содержит 2,5-40 мас.%, предпочтительно 3-20 мас.%, более предпочтительно 3-15 мас.%, наиболее предпочтительно 5-10 мас.% прегабалина и 0,1-3

мас.%, предпочтительно 0,1-1,5 мас.%, наиболее предпочтительно 0,1-1,2 мас.% фосфолипида, где прегабалин находится в дисперсной форме.

Таким образом, в способе к композиции добавляют более 2,5 мас.% прегабалина и добавляют 0,1-5 мас.% фосфолипида и гомогенизируют гомогенизатором НРН. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения полученную таким образом смесь составляют в гель, крем или гель-крем.

Более конкретно, способ согласно настоящему изобретению осуществляют таким образом, что добавляют 2,5-40 мас.%, предпочтительно 3-20 мас.%, более предпочтительно 3-15 мас.%, наиболее предпочтительно 5-10 мас.% прегабалина и 0,1-3 мас.%, предпочтительно 0,1-1,5 мас.%, наиболее предпочтительно 0,1-1,2 мас.% фосфолипида и гомогенизируют с помощью оборудования НРН. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения полученную таким образом смесь составляют в гель, крем или гель-крем.

Как упоминалось выше, фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом согласно настоящему изобретению, может содержать дополнительные эксципиенты, например, 40-90 мас.%, предпочтительно 70-90 мас.%, наиболее предпочтительно 75-85 мас.% растворителя, 0-20 мас.%, предпочтительно 0,1-20 мас.%, более предпочтительно 2-15 мас.%, еще более предпочтительно 3-10 мас.% смягчающего вещества, 0-20 мас.%, предпочтительно 0,1-20 мас.%, еще более предпочтительно 2-15 мас.%, более предпочтительно 3-10 мас.% вещества, способствующего проникновению, 0-20 мас.%, предпочтительно 0,1-20 мас.%, более предпочтительно 0,1-20 мас.% или 0,1-5 мас.%, еще более предпочтительно 0,1-2 мас.%, наиболее предпочтительно 0,2-0,5 мас.% реологического модификатора или их смесь.

Для получения композиции для местного применения согласно настоящему изобретению предпочтительно могут быть использованы вышеупомянутые эксципиенты. Более предпочтительно композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может быть получена способом, упомянутым выше, с использованием вышеупомянутых эксципиентов.

Таким образом, согласно настоящему изобретению для получения композиции для местного применения в соответствии со способом, упомянутым выше, предпочтительно могут быть использованы

в качестве фосфолипида природный или синтетический фосфолипид, предпочтительно лецитин, более предпочтительно соевый лецитин, обезжиренный соевый лецитин, липоид P75, липоид S75,

в качестве растворителей могут быть использованы вода, фармацевтически приемлемые C₂-C₄ спирты, более предпочтительно этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, спирты, имеющие более одной гидроксильной группы, предпочтительно глицерин, пропиленгликоль, более предпочтительно этанол или изопропанол или их смесь,

в качестве смягчающих веществ могут быть использованы витамины А, D и E, ланолин, ланолиновый спирт, дибензоат пропиленгликоля, растительные масла, растительные экстракты, сложные эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, синтетические полимеры, соединения кремния, жирные кислоты, производные минеральных масел, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот может быть использован цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов может быть использован октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот может быть использован децилолеат, в качестве растительного масла может быть использовано кокосовое масло,

в качестве усилителя проникновения кроме фосфолипида могут быть использованы C₂-C₄ спирты, DL-альфа-токоферол, их смесь,

в качестве консерванта ЭДТА, производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксibenзоаты, тимеросал, хлоргексидинбензиловый спирт и бензалкония хлорид, предпочтительно бензиловый спирт, более предпочтительно смесь бензилового спирта и ЭДТА,

в качестве реологического модификатора полксамер, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлоза, и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, карбомеры,

в качестве модификатора рН предпочтительно модификатор рН основного типа, более предпочтительно аммиак, раствор аммония, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, гидрокарбонаты или органические основания, такие как первичные, вторичные или третичные амины, наиболее предпочтительно водный раствор аммония.

Композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может быть получена способом, в котором

- смесь фосфолипида и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно

смягчающего вещества (веществ), предпочтительно октилдеканола, и/или вещества (веществ), способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980, в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, при необходимости, предпочтительно водного раствора аммония, затем прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающие вещества, предпочтительно децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, смешивают с полученной таким образом смесью и гомогенизируют, или

смесь фосфолипида и растворителя, предпочтительно вода или смесь воды и спирта, более предпочтительно этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смесь воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающего вещества (веществ), предпочтительно октилдеканола, и/или вещества (веществ), способствующего проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем полученную таким образом смесь смешивают с прегабалином и необязательно другими эксципиентами, предпочтительно смягчающим веществом (веществами), предпочтительно децилолеата, и консервантами, предпочтительно водным раствором ЭДТА, затем полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью регулятора рН, предпочтительно водным раствором аммония, или

смесь фосфолипида и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающих веществ (вещества), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ (вещества), способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, и полученную таким образом смесь примешивают к

смеси прегабалина и растворителя, предпочтительно воды, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающего вещества (веществ), предпочтительно децилолеата, и консервантов, предпочтительно водного раствора ЭДТА, смесь которых была отдельно гомогенизирована гомогенизатором НРН 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости корректируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

смесь фосфолипида и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающих веществ, предпочтительно октилдеканола, и/или веществ, способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеата, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, добавляют к липидной фазе, затем

полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости корректируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

смесь фосфолипида и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающих веществ (вещества), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ (вещества), способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости корректируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, затем

к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-

1500 бар, затем при необходимости к смеси добавляют дополнительные реологический модификатор или эксципиенты.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может быть получена способом, в котором

смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя или смеси растворителей, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно смеси воды и этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смесь воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающих веществ (вещества), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ (вещества), способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости корректируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты и гомогенизируют, или

смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно смесь воды и этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смесь воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающих веществ (вещества), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ (вещества), способствующих проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

- полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полксамера,

полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

Процесс гомогенизации НРН имеет решающее значение для получения настоящего изобретения. Во время экспериментальной работы авторы изобретения использовали диапазон давления 500-2000 бар, более предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар.

Процесс гомогенизации осуществляли гомогенизатором EmulsiFlex-C3 производства AVESTIN, Inc. (2450 Don Reid Drive, Ottawa, ON, Canada, K1H 1E1) и следовали инструкциям производителя. По существу, образец помещали в камеру для образцов, затем включали гомогенизатор. Как правило, используемое давление гомогенизации составляло 1000-1500 бар, но процедуру можно проводить и при 2000 бар. После завершения гомогенизации образец помещали обратно в камеру для образцов для дополнительной гомогенизации, если это было необходимо. Гомогенизацию повторяли 1-125 раз, как указано выше. В случае, когда смесь гомогенизируют несколько раз, может быть полезно провести предварительную гомогенизацию с использованием более низкого давления гомогенизации 500-800 бар для первых двух стадий гомогенизации. Применимое давление также зависит от геометрии устройства, и применимое давление может быть определено специалистом в данной области техники со знанием устройства.

Способ получения композиции для местного применения может быть осуществлен с использованием оборудования, обычно используемого в фармацевтической промышленности. Выбор и использование этого оборудования являются частью знаний специалиста в данной области техники. Оптимизация процесса для доступного оборудования также является частью знаний специалиста в данной области техники. Дополнительная информация об используемых технологических стадиях, как правило, описана, например, в Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition, (© 2007

Informa Healthcare USA, Inc.). Различные типы и рабочие параметры и использование гомогенизаторов высокого давления также полностью описаны в главе Homogenization and homogenizers (Гомогенизация и гомогенизаторы) на стр. 1996-2003 работы Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition (© 2007 by Informa Healthcare USA, Inc.). Выбор, использование и оптимизация использования любого коммерчески доступного различного гомогенизатора высокого давления является частью знаний специалиста в данной области техники.

Устройства периодического смешивания, используемые в примерах настоящего изобретения. Если они осуществляются в рециркуляционном устройстве путем подачи их из перемешиваемого резервуара в смеситель/гомогенизатор с высоким сдвигом, а затем подачи полученной смеси обратно в смесительный резервуар, их можно рассчитать по количеству перемешиваемой смеси. Время, необходимое для смешивания всей массы сразу в случае периодической операции. Умножить это на количество перемешиваний, необходимых для правильной гомогенизации данной композиции в случае периодической операции. Однако из-за геометрии и перемешивающих свойств резервуара опыт применения процессов гомогенизации показывает, что в этом случае именно потому, что уже гомогенизированный продукт смешивается с еще не гомогенизированным материалом, для полной гомогенизации обычно требуется больше времени, чем рассчитывалось ранее. Обычно это в 1,5-2 раза больше времени, но это сильно зависит от геометрии используемого резервуара для хранения и эффективности используемой в нем мешалки, а также от преобладающих там условий потока. Специалист в данной области техники сможет перенести способы согласно изобретению на такие устройства на основе своих общих знаний.

В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения композиция может быть получена способом, упомянутым выше, с использованием измельченного прегабалина в качестве активного ингредиента. Более предпочтительно используют микронизированный прегабалин. Таким образом, используемый прегабалин предпочтительно является измельченным с размером частиц D_{90} измельченного прегабалина 20-200 мкм, более предпочтительно используемый прегабалин является микронизированным с размером частиц D_{90} менее 20 мкм.

В способах по настоящему изобретению прегабалин может быть добавлен к композиции либо в твердой форме, либо в виде порошка, либо даже в виде суспензии во время получения композиции.

Принимая во внимание, что повышение температуры изменяет прегабалин в растворителе, и поскольку гомогенизация НРН включает выделение тепла, в

предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения температуру смеси согласно настоящему изобретению во время гомогенизации НРН поддерживают в диапазоне 0-50 °С, предпочтительно 20-45 °С, наиболее предпочтительно 25-35 °С.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения фосфолипиды подвергают набуханию перед использованием. Таким образом, согласно настоящему изобретению смесь фосфолипида получают путем набухания фосфолипида, предпочтительно лецитина, более предпочтительно соевого лецитина, обезжиренного соевого лецитина, липоида Р75, липоида S75, с 10-30-кратным, предпочтительно 1-20-кратным, количеством воды в расчете на массу фосфолипида, и полученный таким образом набухший фосфолипид смешивают с другими эксципиентами с образованием липидной фазы.

В предпочтительном варианте осуществления фосфолипид набухает в 5-25-кратном, предпочтительно 10-20-кратном количестве воды в расчете на массу используемого фосфолипида при температуре 25-40 °С, предпочтительно 25-35 °С, затем полученную таким образом набухшую смесь используют в качестве фосфолипидной смеси. Процесс набухания занимает 0,1-24 ч, предпочтительно 0,3-3 ч. В предпочтительном варианте осуществления указанная смесь может быть непосредственно гомогенизирована гомогенизатором высокого давления или перед гомогенизацией высокого давления добавляют другие эксципиенты, такие как смягчающие вещества и вещество (вещества), способствующее проникновению, а затем гомогенизируют гомогенизатором высокого давления. Согласно дополнительному варианту осуществления полученную таким образом набухшую фосфолипидную смесь можно смешивать и гомогенизировать с другими эксципиентами и прегабалином, и полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором высокого давления. В соответствии с наиболее предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения набухшую фосфолипидную смесь гомогенизируют предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз гомогенизатором НРН, затем добавляют к гелевой фазе, полученную таким образом смесь смешивают с водной дисперсией прегабалина, и полученную таким образом композицию гомогенизируют предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз гомогенизатором НРН.

Аналогичным образом, предпочтительно гелевую фазу также получают путем набухания геля, затем к композиции добавляют набухшую таким образом гелевую фазу. Более конкретно, гелевую фазу получают путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полуксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров,

предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, в количестве, в 10-30 раз, предпочтительно 1-20 раз превышающем массовое количество растворителя, предпочтительно воды, по массе реологического модификатора, и при необходимости рН гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН. Процесс набухания занимает 6-24 ч, предпочтительно 8-12 ч.

В предпочтительном варианте осуществления гелевую фазу получают путем набухания реологического модификатора в количестве в 5-25, предпочтительно в 10-20 раз больше, чем количество воды, в расчете на массу используемого реологического модификатора. В качестве реологического модификатора полиэтиленгликоля используют синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота) и растительные камеди, предпочтительно карбомеры, наиболее предпочтительно карбомеры (карбомер 980). Необязательно, рН полученной таким образом гелевой смеси нейтрализуют путем добавления модификатора рН. В случае применения карбомеров, наиболее предпочтительно карбомера 980, используют основной модификатор рН. Можно использовать такие модификаторы рН как, например, аммиак, раствор аммония, предпочтительно водный раствор аммония, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, гидрокарбонаты или органические основания, такие как первичные, вторичные или третичные амины, наиболее предпочтительно водный раствор аммония. Согласно наиболее предпочтительному способу карбомер 980 набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды в расчете на массу карбомера при комнатной температуре в течение 3-24 ч, предпочтительно 3-12 ч, более предпочтительно 5-8 ч, затем гелевую смесь нейтрализуют водным раствором аммония при комнатной температуре. В случае применения растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди, камедь набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды в расчете на массу растительной камеди, предпочтительно ксантановая камедь набухает при повышенной температуре 40-100 °С, предпочтительно 50-70 °С, более предпочтительно при 60 °С, затем полученную таким образом смесь охлаждают до комнатной температуры и гомогенизируют. В случае применения гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиалкилцеллюлоза набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды в расчете на массу гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлоза набухает при повышенной температуре 35-40 °С, при 37 °С, затем полученную таким

образом смесь охлаждают до комнатной температуры (25 °С) и гомогенизируют. В случае применения полоксамера, предпочтительно полоксамера 407, полоксамер набухает в воде, затем его выдерживают в холодильнике при температуре 5-10 °С в течение 24 ч, затем оставляют нагреваться до комнатной температуры.

Полученный таким образом нейтрализованный гель может быть добавлен либо к смеси, содержащей фосфолипид, до или после гомогенизации НРН. Или полученная таким образом гелевая смесь может быть смешана с прегабалином или смесью, содержащей прегабалин, до или после процесса гомогенизации НРН, или гелевая смесь может быть добавлена к смеси, содержащей фосфолипид и прегабалин, до или после стадии гомогенизации под высоким давлением.

Композиция для местного применения может применяться в лечении невропатической боли, при периферической невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты с диабетом или пациенты, перенесшие опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), и центральной невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты, перенесшие повреждение спинного мозга; диабетической невропатии, каузалгии, авульсии плечевого сплетения, затылочной невралгии, симпатической рефлекторной дистрофии, фибромиалгии, подагры, фантомной боли в конечностях, боли в пояснице и других форм невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов, предпочтительно для лечения невропатии, диабетической невропатии, периферической невропатической боли, постгерпетической боли.

Согласно настоящему изобретению в композиции фосфолипиды являются диспергированными, и твердые частицы прегабалина являются также диспергированными. Диспергированный фосфолипид представляет собой эмульсию. Композицию составляют в гель, крем или гель-крем путем добавления реологического модификатора. Твердая форма прегабалина может быть кристаллической или аморфной.

Преимущество настоящего изобретения перед композициями предшествующего уровня техники заключается в том, что фармацевтическая композиция для местного применения согласно настоящему изобретению обладает длительным эффектом облегчения боли, по меньшей мере 5 или 8 ч без серьезных системных эффектов. Ее можно использовать на большой поверхности тела, что очень важно в случае лечения невропатической боли.

Дополнительным преимуществом настоящего изобретения является то, что полученные композиции имеют длительный срок хранения. Композиции стабильны при

комнатной температуре в течение даже более 1 года. Удивительно, что эффект гомогенизации НРН сохраняется длительное время.

Нет серьезного системного эффекта композиции, что очень важно в случае лечения диабетической нейропатии (ДПН), при которой пораженная поверхность тела может достигать около 28 % поверхности тела.

Композиция, полученная по настоящему изобретению, позволяет пациентам с нейропатической болью достичь 8-часового периода сна.

Фигуры

Фигура 1: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 2180719 (прегабалин 2,5 %, 50 мкл/правая лапа, значения являются средними \pm S.E.M. (стандартная ошибка среднего) n равно 6), обе лапы

PGA 2190719 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M. n равно 7), обе лапы

PGA 0450717 (прегабалин 15 %, 50 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 0470717 (прегабалин 15 %, 50 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1601018 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1601018 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), MPN лигированная лапа

Фигура 2: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 0980418 (прегабалин 15 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 0990418 (прегабалин 15 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1000418 (прегабалин 15 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1040418 (прегабалин 15 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1040418 (прегабалин 15 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), MPN лигированная лапа

PGA 1510918 (прегабалин 10 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1510918 (прегабалин 10 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), MPN лигированная лапа

Фигура 3: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 1591018 (прегабалин 10 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1601018 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

PGA 1520918 (прегабалин 37,5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

Сравнительные диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

Сравнение эффектов PGA1460718 (5 %), PGA1450718 (10 %), PGA1370718 (15 %) (20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M.), MPN лигированная лапа

Фигура 4: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 2211119 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M. n равно 7), обе лапы

PGA 2150619 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M. n равно 6), обе лапы

Фигура 5: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 2211119 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние \pm S.E.M. n равно 8), обе лапы

PGA 2211119 (прегабалин 5 %, 50 мкл/2 см² на коже верхней части спины по направлению к шее, значения средние \pm S.E.M. n равно 8), обе лапы

Фигура 6: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

PGA 2211119 (прегабалин 5 %, 50 мкл/6 см² на коже верхней части спины по направлению к шее, значения средние \pm S.E.M.), обе лапы

Фигура 7: Изображения испытания FTEM для PGA0470717 и PGA0450717

Фигура 8: Гомогенизатор высокого давления типа EmulsiFlex-C3.

Фигура 9: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 21 день после операции СС1 у крыс (5 мг прегабалина/4 см² в 50 мкл 10% крема; значения являются средними ± S.E.M., n равно 15, двусторонний критерий Бонферрони ****p<0,0001) (пример 3).

Фигура 10: Фигурные результаты формалинового теста на нейропатическую боль у крыс

Фигура 10/A Средние значения ± S.E.M. Итоги оценки боли в баллах для композиции плацебо P-1 (PGA0440717), используемой в количестве 0,1 мл/лапу и референсном геле R-3 (PGA0450717) в количестве 0,1 мл/лапу, за общее время теста и вторую фазу (16-45 мин) теста.

Фигура 10/B Средние значения ± S.E.M. итоги оценки боли в баллах для композиции плацебо P-2 (PGA0460717), используемой в количестве 0,1 мл/лапу и референсном геле WE-1 (PGA0470717) в количестве 0,1 мл/лапу, за общее время теста и вторую фазу (16-45 мин) теста.

Фигура 11 Абсорбция крема прегабалина с поверхности кожи свиньи, обработанной местно, ex vivo

11/a.: Фотография поверхности кожи свиньи перед обработкой.

11/b.: Фотография поверхности кожи свиньи сразу после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1601018 (WE-2) с левой стороны), и гелем, содержащим 10 % прегабалина (PGA 1591018 (WE-2) с правой стороны).

11/c.: Фотография поверхности кожи свиньи через 1 ч после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) левая сторона) и (PGA 1591018 (WE-2) правая сторона).

11/d.: Фотография поверхности кожи свиньи через 3 ч после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) левая сторона) и (PGA 1591018 (WE-2) правая сторона).

11/e.: Микроскопическое изображение (1:10) поверхности кожи свиньи перед обработкой.

11/f.: Микроскопическое изображение (1:10) поверхности кожи свиньи через 2 ч после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) левая сторона) и (PGA 1591018 (WE-2) правая сторона).

Фигура 12. Абсорбция крема прегабалина по сравнению с Neogramon[®] и Mometasone Medimer[®] с кожи свиней, обработанной местно, ex vivo

12-I: Фотография поверхности кожи свиньи перед обработкой.

12-II: Фотография поверхности кожи свиньи сразу после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1671118, левая сторона, колонка A), Neogramon[®] (колонка B) и Mometasone Medimer[®] (колонка C).

12-III: Фотография поверхности кожи свиньи через час после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1671118, левая сторона, колонка А), Neogramonon[®] (колонка В) и Mometasone Medimer[®] (колонка С).

12-IV: Фотография поверхности кожи свиньи через 3 ч после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1671118, левая сторона, колонка А), Neogramonon[®] (колонка В) и Mometasone Medimer[®] (колонка С).

Фигура 13: Электронный гомогенизатор Stephan UMC 5, вид сверху 15/А, вид сверху 15/В со скребковым ножом и схематический чертеж 15/С.

Настоящее изобретение более подробно проиллюстрировано следующими примерами, не ограничивая объем настоящего изобретения этими примерами.

Пример 1.

Мышиная модель нейропатической боли

Животные

Эксперименты проводили на самцах мышей NMRI (Toxi-Coop Ltd). Начальная масса животных составляла 25-35 г. Всех животных содержали в пластиковых клетках в стандартных лабораторных условиях (комнатная температура 24 ± 2 °С, относительная влажность 40-60 %) со свободным доступом к стандартным лабораторным гранулам для мышей и водопроводной воде. Их держали на 12-часовом цикле свет/темнота с наступлением света в 06:00. Животных переносили в испытательную комнату по меньшей мере за 1 ч до экспериментов, и их использовали только один раз. Процедуры по уходу за животными и их тестированию проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Венгерским законодательством 1998 года. XXVIII. Закон о защите благополучия животных.

Способ

Модель лигирования медиального подошвенного нерва (MPNL)

Под анестезией хлоральгидратом (400 мг/кг внутривенно) кожу на медиальной поверхности правой лодыжки мышей разрезали (длиной 0,5 см) для обнажения медиального подошвенного нерва. После открытия нерва выполняли два лигирования на этом нерве нитью 5-0 (Seralon, SERAG-WIESSNER, Германия). Лигатуры завязывались таким образом, чтобы плотно прилегать к нерву, не перетягивая его. Затем использовали шелковую нить 4-0 для закрытия раны.

Ноцицептивный тест

Через неделю после лигирования медиального подошвенного нерва животных помещали одного за другим в небольшие (12×12×15 см) пластиковые клетки с

решетчатым дном. Клетки были приподняты и подсвечивались снизу. После по меньшей мере 30-минутного периода привыкания основные пороговые значения отведения ноги (PWT) оценивали на левой и правой задних лапах с использованием волокон фон Фрея (Touch-Test Sensory Evaluators, North Coast Medical Inc. USA). Вкратце, набор из 8 откалиброванных моноволокон, которые обеспечивают приблизительно логарифмическую шкалу фактической силы (размеры волокна фон Фрея: 0,008, 0,02, 0,04, 0,07, 0,16, 0,4, 0,6 и 1,0 г), применяли для определения пороговой жесткости волокна, которая требовалась для получения ответа с точки зрения отведения лапы. Сначала для определения исходного уровня проводили три измерения с использованием восходящих серий волокон, затем два измерения проводили в следующие моменты времени. Животные, у которых не наблюдалась механическая аллодиния при измерении исходного уровня, были исключены из теста. После измерения исходного значения тестируемый материал вводили местно, внутрибрюшинно, или через рот (per os). Измерения PWT повторяли на каждой задней лапе через 0,5, 1, 3 и 5 ч (6, 7, 8 ч при более длительных экспериментах) после введения тестируемого материала.

Измеренный параметр

Размер нити фон Фрея, который индуцировал поведение отведения лапы. Пороговое значение отведения ноги представляет собой среднее значение индуцирующего поведение с точки зрения отведения размеров нити/моментов времени, выраженное в граммах.

Статистический анализ

Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими ретроспективными тестами Бонферрони был использован для сравнения значений PWT для обеих сторон во все моменты времени. Повторно измеренный однофакторный ANOVA с последующими тестами Даннетта использовали для сравнения данных PWT для одной стороны (по сравнению с исходным). $P < 0,05$ считалось значимым.

Пример 2.

Исследование системного эффекта композиций для местного применения, используемых в мышинной модели нейропатической боли

Метод:

Исследования авторов изобретения проводились на мышинной модели нейропатии (согласно примеру 1), в которой нейропатические симптомы вызывались хирургическим путем на правой задней ноге (лигирование медиального подошвенного нерва, MPNL). Механическая гиперчувствительность, характерная для нейропатии, развилась в течение

одной недели в результате проведения операции. Чувствительность прооперированной правой ступни увеличивается, что можно проверить с помощью волокон фон Фрея. Волокна могут быть использованы для определения порогового значения отведения ноги (PWT) на обеих задних ногах. После определения исходной чувствительности задних ступней авторы изобретения обработали выбранную область, левую ногу или верхнюю часть спины по направлению к шее (массаж, максимум 1 минута). После обработки: через ½, 1, 3 и 5 ч снова определяли пороговые значения подъема двух задних стоп.

Пример 3.

Эффект местного применения крема с прегабалином на крысиной модели нейропатии

Животные

Животных содержали в пластиковых клетках в стандартных лабораторных условиях (24 ± 2 °C, относительная влажность 40-60 %) со свободным доступом к стандартным лабораторным гранулам для крыс и водопроводной воде. Их держали на 12-часовом цикле свет/темнота с наступлением света в 06:00.

Способ

Модель хронической компрессии (CCI):

Экспериментально индуцированную периферическую нейропатию проводили по методике, описанной Bennett и Xie (Bennett GJ, Xie YK. Pain., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. 1988 Apr;33(1):87-107). Вкратце, под анестезией изофлураном было сделано небольшое тупое рассечение в коже правого бедра крысы, затем вокруг общего седалищного нерва были размещены три свободно стягивающие лигатуры (хроническая компрессия CCI). Через три недели после повреждения нерва у крыс оценивали пороговые значения механического отведения задней лапы. Пороговое значение отведения лапы (PWT) определяли с помощью электронного прибора фон Фрея в соответствии с модифицированным методом Диксона "вверх-вниз" (Efficient analysis of experimental observations., Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980; 20:441-62). Между левой и правой PWT должна существовать разница не менее 20 г. Животные, демонстрирующие отсутствие существенной разницы между левым и оперированным правым PWT, были исключены из экспериментов.

Для оценки уменьшения гиперчувствительности, вызванной нейропатической болью, вызванной CCI, использовались различные дозы препаратов прегабалина для местного применения.

Результаты:

Значительное снижение PWT (пороговое значение отведения лапы) измеряли после индуцированной ССІ нейропатии (исходное). После введения 50 мкл крема 10 % прегабалина (PGA2330320) не было обнаружено существенных различий между неповрежденными и поврежденными лапами.

Доза составляла: 5 мг прегабалина/4 см² в 50 мкл 10% крема.

Данные для Фигуры 9: Пороговые значения отведения стопы через 21 день после операции ССІ у крыс (5 мг прегабалина/4 см², 50 мкл 10% крема), среднее ± SEM, n равно 15 для обеих стоп (двухфакторный ANOVA, критерий Бонферрони * p < 0,05, **** p < 0,0001)

PGA2330320	Неповрежденная нога	Неповрежденная нога	Нога с проведенной операцией ССІ	Нога с проведенной операцией ССІ	количество крыс
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n
Исходное	95,17	3,04	58,35	4,29	15
+ 1 ч	83,50	4,62	81,67	4,28	15
+ 3 ч	89,61	5,07	81,76	6,32	15
+ 5 ч	96,79	6,39	76,57	5,66	15

Хотя пероральное введение 16,66 мг/кг привело к относительно высоким уровням в крови на основании фармакокинетических исследований, это количество прегабалина не смогло снизить гиперчувствительность. (Местное применение прегабалина не снижает системную гиперчувствительность при высоком уровне препарата в крови. Оно обладает местным эффектом).

Пример 4

Эффект местного применения крема прегабалина на крысиной модели формалин-индуцированной нейропатии

Способ:

В результате инъекции формалина, введенного в заднюю лапу крысы, у животных была обнаружена двухфазная болевая реакция, которая оценивается на основе их поведения: первая фаза представляет собой прямое повреждение тканей формалином, которое примерно длится 10 минут, и после короткого периода перерыва (5 минут)

животное испытывает вторую сильную боль из-за воспаления в ноге, которое может занять до 1-1,5 ч. Тест был разработан для проверки нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в которых НПВП в основном ингибируют вторую фазу, но тест также был показан для проверки лекарственных средств для лечения нейропатической боли. (A Ellis: The rat formalin test: Can it predict neuropathic pain treatments? Proceedings of Measuring Behavior 2008.).

Животные:

Эксперименты согласно изобретению проводили на самцах крыс Wistar массой 240-300 г.

Эксперимент:

На правую заднюю лапу животных наносили 0,1 мл тестируемой композиции, а ступни животных обматывали с помощью Folpack (окклюзионная обработка). После обработки крыс помещали в стеклянный измерительный цилиндр диаметром 18 см и высотой 40 см, подходящий для наблюдения за их поведением. Через 55 мин Folpack с лап удаляли и их возвращали в мерный цилиндр. Еще через 5 мин 0,05 мл 1% раствора формалина вводили подкожно в подошвенную поверхность обработанных (правых задних) ног.

Авторы изобретения начали наблюдать за болезненным поведением животных сразу и ежеминутно в течение 45 мин. Для каждой мин оценка наиболее сильного болевого поведения периода определялась на основе следующих критериев:

0 баллов: переносит собственный вес на лапе, в которую инъецирован формалин,

1 балл: имеет меньшую нагрузку на стопу, в которую осуществляли инъекцию, просто расслабляет стопу, удерживает вес на противоположной стороне, конечности при движении,

2 балла: держит стопу, в которую осуществляли инъекцию, поднятой так, что она не соприкасается с основанием,

3 балла: лижет, кусает, встряхивает стопу, в которую осуществляли инъекцию.

Баллы, полученные таким образом, оценивали двумя способами: баллы, полученные за 45 минут, суммировали (общее время), и данные суммировали между 16 и 45 мин (фаза 2). Статистическую оценку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Измерение:

Гель плацебо P-1 (PGA0440717) и референсную композицию R-3 (PGA0450717), содержащую 15 % прегабалина, сравнивали в соответствии с вышеуказанным

протоколом. Обе композиции тестировали в группах по 8-8 крыс путем обработки каждого животного 0,1 мл композиции плацебо Р-1 или 0,1 мл геля R-3.

Авторы изобретения также сравнили композицию плацебо Р-2 (PGA0460717) согласно вышеуказанному протоколу с композицией по настоящему изобретению, полученной способом WE-1 (PGA0450717), содержащей 15 % прегабалина. Обе композиции тестировали в группах по 8-8 крыс путем обработки каждого животного 0,1 мл геля плацебо Р-2 или 0,1 мл геля WE-1.

Результаты:

На фиг. 10/А показано сравнение эффекта плацебо и референсных композиций, полученных простым смешиванием:

Композицию плацебо Р-1 (PGA0440717) и референсную композицию R-3 (PGA0450717) измеряли на протяжении всего эксперимента и во второй фазе, что представляет собой графическое представление средних значений \pm S.E.M., которое не показывает значимой разницы по сравнению с тестом Стьюдента ни в течение полного времени эксперимента, ни во второй фазе, то есть композиция, содержащая 15 % прегабалина, не демонстрировала значимого эффекта по сравнению с плацебо.

На фиг. 10/В показано сравнение состава плацебо с составом по настоящему изобретению, в котором липидную фазу подвергали перемешиванию НРН во время приготовления состава: на фиг. 10/В представлено графическое представление результатов экспериментов с составом плацебо Р-2 (PGA0460717) и WE-1 (PGA0470717). На фиг. 10/В показаны средние значения \pm S.E.M. По сравнению с тестом Стьюдента поведение мышей значительно отличалось как в режиме полного времени, так и во втором режиме, то есть композиция, содержащая 15 % прегабалина, значительно уменьшала боль в этой модели по сравнению с плацебо.

Это ясно показывает, что при лечении нейропатической боли содержание прегабалина само по себе является низким, необходимо в соответствии с настоящим изобретением подвергать липидную фазу геля, крема или гель-крема интенсивному перемешиванию, предпочтительно гомогенизации гомогенизатором НРН. Такое интенсивное перемешивание вызывает некоторые структурные изменения в композиции, что значительно усиливает терапевтический эффект композиции.

Пример 5

Абсорбция крема прегабалина с поверхности кожи свиньи, обработанной местно, *ex vivo*

Способ:

Авторы изобретения исследовали композицию в экспресс-анализе, чтобы наблюдать абсорбцию с поверхности кожи. Для тестирования использовали замороженную свиную кожу полной толщины *ex vivo*. Размороженные кусочки кожи помещали на бумажные полотенца, пропитанные раствором HBSS с pH 7,0, и нагревали при 32 °C в течение 30 мин на грелке, затем наносили 12 мкл/см² исследуемой композиции и размазывали пальцем по поверхности кожи размером 2×2 см (обрабатываемая площадь: 4 см²). Фотографии были сделаны обычной камерой и микроскопом в разные моменты времени до и после обработки для визуального изучения абсорбции композиций на основе прегабалина с поверхности кожи. Кожу держали на грелке (32 °C) во время исследования.

Результаты:

5.a.: Проверка абсорбции PGA 1601018, содержащей 5 % прегабалина, и PGA 1591018, содержащей 10 % прегабалина, показывает, что через один час после обработки гели, по-видимому, полностью абсорбировались в обоих случаях, даже если гель содержит прегабалин в виде диспергированных твердых частицах прегабалина. На фиг. 11 представлены фотографии поверхности кожи свиньи до, непосредственно через один час после и через 3 ч после обработки. Через один час даже гель, содержащий 10 % прегабалина, по-видимому, полностью абсорбировался.

5.b: Сравнение композиции по настоящему изобретению PGA1671118 (способ WE-2) с другими доступными на рынке кремами, содержащими диспергированные частицы, а именно с Neogranormone[®] и более продвинутой формой Mometasone Medimer[®].

Испытанные составы: 5% прегабалин – PGA1671118 Neogranormone[®] – 0700818 (2023/08) (более старый состав) Mometasone Medimer[®] – L02 (05-2019) (более новый состав) Результаты: А (PGA1671118) сравнивали с (Neogranormone), имеющим старое регистрационное удостоверение, и другим суспензионным продуктом (Mometasone). Состав по настоящему изобретению (PGA1671118) "абсорбировался" уже через 1ч, в то время как два других состава все еще были видны на коже свиньи через 3 ч. Через 3 ч для PGA1671118 не наблюдалось осаждения или кристаллизации при увеличении. Фотографии из эксперимента приведены на фиг. 12.

Пример 6.

Гомогенизатор НРН и способ гомогенизации

Стадии гомогенизации НРН проводили с коммерчески доступным гомогенизатором НРН следующим образом:

Тип оборудования: EmulsiFlex-C3 (фиг. 8)

Производитель оборудования: AVESTIN, Inc.

2450 Don Reid Drive, Ottawa, ON, Canada, K1H 1E1,

Технические характеристики

Сжатый воздух: 4-6 бар

Гомогенизирующая установка: внутренняя поверхность менее 1 дм²

Объем наполнения: максимум 3 л/ч

минимум 10 мл

Максимум Допустимое избыточное давление: 30,000 PSI (206,843 кПа)/ 2000 бар

Максимум Допустимое давление воздуха 125 PSI (861,845 кПа) / 0,9 МПа

Максимум Допустимая рабочая температура: 70 °С

Стерилизовано паром: 121 °С

Подача хладагента: теплообменник через гликоль, охлаждающий термостат, подключенный к крану холодной воды с перистальтическим насосом

Процесс гомогенизации осуществляли согласно инструкциям производителя.

По существу, образец помещали в камеру для образцов, затем включали гомогенизатор.

Затем включали давление воздуха. Используемое давление гомогенизации составляло 500-1500 бар. После завершения гомогенизации образец помещали обратно в камеру для образцов для дополнительной гомогенизации, если это было необходимо. Гомогенизацию повторяли 1-125 раз.

В случае, если смесь гомогенизируют несколько раз, может быть полезно провести предварительную гомогенизацию с использованием более низкого давления гомогенизации в диапазоне 500-1000 бар для первых двух стадий гомогенизации.

Пример 7.

Анализ размера частиц (PSD) прегабалина

4.а. Описание метода PSD для немикронизированного прегабалина

Условия тестирования распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света для сухой дисперсии (MS 3000)

Прибор: Malvern Mastersizer 3000

Дополнительное оборудование: Aero S

Тип частиц: X Несферический

Материал: Название: По умолчанию

Показатель преломления: 1,520

Индекс абсорбции: 0,1

Плотность: г/см³ (по умолчанию: 1 г/см³)

Продолжительность измерения: Фон: 5 сек Образец: 5 сек

Последовательность: Количество измерений: 1

Затенение: Предел: 1-8 %

X Автозапуск: Время стабилизации: 0 сек

X Фильтрация: Тайм-аут: 10 сек

Контроль дополнительного оборудования: Давление воздуха: 0,5 бар и.д.
(избыточного давления)

Скорость подачи: 30 %

Конфигурация: Тип насадки Вентури: X Стандартный диспергатор Вентури

Тип лотка: X Лоток общего назначения

Зазор загрузочного бункера: сетка 4 мм

Используемая корзина: Нет

Используемый шариковый подшипник: Нет

Обработка данных: Модель: X Общего назначения

Мелкий порошок: Нет

Дополнительные настройки: Сохранить режим одного результата: Нет

Диапазон результатов: Ограничение диапазона размера результатов: Да X Нет

Тип результата: X Объемное распределение (рекомендуется)

Получение образцов:

Тестируемый образец гомогенизируют путем встряхивания и вращения флакона с образцом вручную в течение около 1 мин.

Параметры, отмеченные *, могут быть изменены в зависимости от адгезии и свойств текучести образца для достижения адекватного покрытия.

Выражение результатов: Результаты d10, d50 и d90 приведены как среднее значение валидированных результатов измерений, полученных из трех независимых тестируемых растворов.

7.b. Описание метода PSD для микронизированного прегабалина

Прибор: Malvern Mastersizer 3000

Дополнительное оборудование: Aero S

Тип частиц: X Несферический

Материал: Название: По умолчанию

Показатель преломления: 1,520

Индекс абсорбции: 0,1

Плотность: г/см³ (по умолчанию: 1 г/см³)

Продолжительность измерения: Фон: 5 сек Образец: 5 сек

Последовательность: Количество измерений: 1

Затенение: Предел: 1-8 %

X Автозапуск: Время стабилизации: 0 сек

X Фильтрация: Тайм-аут: 10 сек

Контроль дополнительного оборудования: Давление воздуха: 3,0 бар и.д.

Скорость подачи: 40 %

Конфигурация: Тип насадки Вентури: Высокоэнергетический диспергатор Вентури

Тип лотка: X Лоток общего назначения

Зазор загрузочного бункера: сетка 4 мм

Используемая сеточная корзина: Нет

Используемый шариковый подшипник: Нет

Обработка данных: Модель: Общего назначения

Мелкий порошок: Нет

Дополнительные настройки: Сохранить режим одного результата: Нет

Диапазон результатов: Ограничение диапазона размера результата: Нет

Тип результата: Объемное распределение (рекомендуется)

Получение образцов:

Тестируемый образец гомогенизируют путем встряхивания и вращения флакона с образцом вручную в течение около 1 мин.

Параметры, отмеченные *, могут быть изменены в зависимости от адгезии и свойств текучести образца для достижения адекватного покрытия.

Выражение результатов: Результаты d10, d50 и d90 приведены как среднее значение валидированных результатов измерений, полученных из трех независимых тестируемых растворов.

Примеры получения:

Состав плацебо Р-1 (PGA 0440717 – простое смешанное плацебо)

(Препарат для местного применения без прегабалина)

Партия 2000 г

Композиция (100 г):

Партия №	PGA0440717
Способ	Р-1
Компоненты	[г]

Соевый лецитин (обжиренный соевый лецитин)	1,0000
Децилолеат/Kolliscream DO/	2,5000
Октилдеканол	5,0000
Изопропанол	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,5000
ЭДТА	0,0050
Карбомер (980)	0,7500
Раствор аммония (25 мас.% водный)	0,5880
Очищенная вода	79,6570
Итого	100,00
Обработка НРН липидной фазы	0

Способ получения композиции плацебо для местного применения

1. Получение гелевой фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы: Соевый лецитин набухает в десятикратном количестве очищенной воды при 25-40 °С, затем добавляют изопропиловый спирт и полученную смесь смешивают с гелевой фазой.

3. К полученной таким образом гелевой фазе добавляют октилдеканол, DL-альфа-токоферол, децилолеат и ЭДТА. Полученную смесь гомогенизировали при комнатной температуре и гомогенизируют.

Состав плацебо Р-2 (партия № PGA 0460717 – гомогенизированное НРН плацебо)

Композиция PGA 0460717 такая же, как и у PGA 0440717.

Способ получения отличается только тем, что на стадии 2 использовали смесь, в которой двадцатикратное количество соевого лецитина набухало в очищенной воде, смешанной с изопропанолом, и смесь гомогенизировали 5 раз гомогенизатором НРН, а затем смесь, гомогенизированную таким образом, добавляли к гелевой фазе.

Референсный пример R-1 (PGA2180719)

(Состав для местного применения, содержащий 2,5 % прегабалина в растворенной форме).

Объем партии 2000 г

Состав (100 г):

Партия №	PGA2180719
Способ	R-1
Соединение	[г]
Прегабалин (микронизированный)	2,5000
Лецитин (Липоид Р 75)	0,5000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500
Рафинированное кокосовое масло	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500
Бензиловый спирт	1,0000
ЭДТА	0,0025
Карбомеры (980)	0,4000
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,3136
Очищенная вода	78,7839
Всего	100,00
Количество НРН липидной фазы	0

Способ получения композиции для местного применения, содержащей прегабалин

1. Получение гелевой фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды Липоид Р 75 набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. К гелевой фазе при перемешивании добавляют липидную фазу, а затем гомогенизируют.

4. К гомогенизированной смеси липидной фазы и кокосового масла гелевой фазы добавляют децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт в указанном порядке.

5. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в крем из пункта 4 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой при перемешивании. Во время гомогенизации прегабалин растворяется.

6. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в пробирки из полифольги или алюминия).

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Данные для фигуры 1: Данные пороговых значений отведения ноги в модели MPNL: эффект обработки 50 мкл PGA 2180719 (2,5% крем прегабалина, 50 мкл/правая нога, средние значения \pm S.E.M. n равно 6), значения PWT для обеих ног

PGA2180719	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	MPNL лапа	MPNL лапа	мышь	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,789	0,080	0,090	0,017	6	*
+ 30 мин	0,700	0,037	0,813	0,125	6	n.s.
+ 1 ч	0,833	0,061	0,797	0,132	6	n.s.
+ 3 ч	0,763	0,083	0,643	0,120	6	n.s.
+ 5 ч	0,667	0,042	0,128	0,056	6	*

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Референсный пример R-2 (PGA2190719)

(Состав для местного применения, содержащий 5 % прегабалина в дисперсной форме).

Объем партии 2000 г

Состав (100 г):

Партия №	PGA2190719
Способ	R-2
Компонент	г
Прегабалин (измельченный)	5,0000
Лецитин (Липоид Р 75)	0,5000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500
Рафинированное кокосовое масло	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500
Бензиловый спирт	1,0000
ЭДТА	0,0025
Карбомеры (980)	0,4000
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,3136
Очищенная вода	76,2839

Всего	100,00
Количество НРН липидной фазы	0

Способ получения композиции для местного применения, содержащей прегабалин

1. Приготовление гелевой фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды карбопол 980 набухает, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы: в двадцатикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. К гелевой фазе добавляют при перемешивании липидную фазу, а затем гомогенизируют.

4. К гомогенизированной смеси липидной фазы и кокосового масла гелевой фазы добавляют децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт в указанном порядке.

5. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в крем из пункта 4 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой при перемешивании.

6. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тюбики или тюбики из полифольги).

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Данные для фигуры 1: Данные пороговых значений отведения ноги в модели MPNL: эффект обработки 20 мкл PGA 2190719 (5% крем прегабалина, 20 мкл/правая нога, средние значения \pm S.E.M. n равно 7), значения PWT для обеих ног

PGA2190719	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	MPNL лапа	MPNL лапа	мыш и	разниц а между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
базовый	0,743	0,037	0,042	0,009	7	*
+ 30 мин	0,771	0,052	0,576	0,138	7	n.s.
+ 1 ч	0,743	0,075	0,517	0,134	7	*
+ 3 ч	0,700	0,049	0,516	0,097	7	n.s.

+ 5 ч	0,671	0,047	0,164	0,070	7	*
-------	-------	-------	-------	-------	---	---

n.s. : незначительно; *: $p < 0,05$

Референсный пример R-3 (PGA0450717)

(Состав для местного применения, содержащий 15 % прегабалина в дисперсной форме)

Объем партии 2000 г

Состав (100 г):

Партия №	PGA0450717
Способ	R-3
Компонент	г
Прегабалин (измельченный)	15,0000
Соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин)	0,5000
Децилолеат/Kolliscream DO/	1,2500
Октилдодеканол	2,5000
Изопропиловый спирт	5,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500
ЭДТА	0,0025
Карбомеры (980)	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,2940
Очищенная вода	74,8285
Всего:	100,00
количество НРН липидной фазы	0

Способ получения композиции для местного применения, содержащей прегабалин

1. Получение гелевой фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды карбопол 980 набухает, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы: В десятикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт, DL-альфа-токоферол и октилдодеканол и гомогенизируют.

3. К гелевой фазе добавляют при перемешивании липидную фазу, а затем гомогенизируют.

4. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы, добавляют децилолеат, водный раствор ЭДТА в указанном порядке.

5. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в крем из пункта 5 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой при перемешивании.

6. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тубики или тубики из полифольги).

Гомогенизацию проводили в смесителе Stephan. Информация об устройстве: Stephan UMC 5 electronic (заводской номер: 722.780.01) Производитель оборудования: A. Stephan und Söhne GmbH & Co., год выпуска: 1998. Гомогенизацию проводили при скорости перемешивания 300 об./мин и скорости перемешивания скребком 20 об./мин.

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Данные для фигуры 1: Данные пороговых начений отведения ноги в модели MPNL: эффект обработки 50 мкл PGA 0450717 (15% крем прегабалина, 50 мкл/правая нога, средние значения \pm S.E.M. n равно 5), значения PWT для обеих ног

PGA0450717	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	MPNL лапа	MPNL лапа	Количество мышей	Разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
базовый	0,640	0,091	0,0620	0,0150	5	*
+ 30 мин	0,680	0,080	0,3840	0,1970	5	n.s.
+ 1 ч	0,916	0,084	0,7430	0,1630	5	n.s.
+ 3 ч	0,860	0,087	0,7800	0,1020	5	n.s.
+ 5 ч	0,680	0,097	0,3900	0,1560	5	*

n.s. : незначительно; *: $p < 0,05$

Рабочие примеры

WE-1 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

В десяти- или двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин) набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт, октилдодеканол и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют n раз гомогенизатором высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °С. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °С, и при необходимости выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при 30-35 °С при перемешивании, затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют децилолеат и водный раствор ЭДТА в указанном порядке.

6. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и затем перемешивают в креме из пункта 5 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой.

7. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тубики или тубики из полифольги).

Композиции, полученные согласно способу WE-1:

Партия №	PGA09804 18*	PGA1000 418*	PGA10404 18*	PGA0470717 (PGA0591017) (PGA0651117) (PGA0661117) 9× (PGA1010418) (PGA1060418##)	PGA0641117 (PGA0990418*)
Способ	WE-1	WE-1	WE-1	WE-1	WE-1
Прегабалин	15,0000	15,0000	15,0000	15,0000	15,0000
Фосфолипид	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
Децилолеат/Koll icream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодекано л	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
Изопропиловый спирт	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000
DL-альфа- токоферол	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500

T	Среднее	SEM	N	Среднее	SEM	N	p
базовый	0,523	0,143	5	0,0570	0,0140	5	*
+ 30 мин	0,636	0,078	5	0,7600	0,1120	5	n.s.
+ 1 ч	0,740	0,108	5	0,9000	0,1000	5	n.s.
+ 3 ч	0,880	0,080	5	0,8200	0,0800	5	n.s.
+ 5 ч	0,620	0,080	5	0,8160	0,1130	5	n.s.

Данные для фигуры 2: Данные пороговых значений отведения ноги в модели MPNL:

Влияние обработки 20 мкл PGA 0980418 (15% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих стоп

PGA0980418	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
базовый	0,604	0,081	0,033	0,004	6	*
+ 30 мин	0,667	0,080	0,525	0,122	6	n.s.
+ 1 ч	0,733	0,120	0,723	0,117	6	n.s.
+ 3 ч	0,683	0,101	0,833	0,080	6	n.s.
+ 5 ч	0,683	0,054	0,486	0,077	6	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фигура 2: Эффект обработки 20 мкл PGA 0990418 (15% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих стоп

PGA0990418	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,665	0,083	0,0420	0,0140	7	*
+ 30 мин	0,671	0,064	0,5450	0,0740	7	n.s.
+ 1 ч	0,754	0,099	0,8570	0,0720	7	n.s.

+ 3 ч	0,714	0,059	0,7710	0,0680	7	n.s.
+ 5 ч	0,586	0,046	0,5940	0,0740	7	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фигура 2: Эффект обработки 20 мкл PGA 1000418 (15% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих стоп

PGA1000418	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разниц а между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,634	0,076	0,065	0,007	7	*
+ 30 мин	0,696	0,129	0,725	0,138	7	n.s.
+ 1 ч	0,714	0,094	0,857	0,072	7	n.s.
+ 3 ч	0,857	0,037	0,886	0,086	7	n.s.
+ 5 ч	0,671	0,068	0,729	0,064	7	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фигура 2: Эффект обработки 20 мкл PGA 1040418 (15% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих стоп

PGA1040418	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разниц а между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,742	0,090	0,075	0,015	6	*
+ 30 мин	0,850	0,096	0,883	0,161	6	n.s.
+ 1 ч	0,700	0,073	0,767	0,073	6	n.s.
+ 3 ч	0,667	0,067	0,717	0,109	6	n.s.
+ 5 ч	0,747	0,133	0,772	0,086	6	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

WE-2 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липоидной фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 (лецитин) набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют n раз, равное 5, гомогенизатором высокого давления. Используемое давление составляло 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °С. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °С, и при необходимости выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. К гелевой фазе добавляют при перемешивании липидную фазу, а затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт в указанном порядке.

6. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в креме из пункта 5 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой.

7. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тюбики или тюбики из полифольги).

Композиции, полученные согласно способу WE-2:

Партия №	PGA1591018	PGA1601018	PGA 1671118
Соединение	г	г	г
Тип способа	WE-2	WE-2	WE-2
Прегабалин (микрометризованный)	10,0000	5,0000	5,0000
Фосфолипид (Лецитин (Липоид Р 75))	1,0000	1,0000	1,0000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодеканол	0,0000	0,0000	0,0000
Кокосовое масло	10,0000	10,0000	10,0000
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500	0,2500	0,2500
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025

Бензиловый спирт	2,0000	2,0000	1,000
Карбомеры (Карбопол 980)	0,3750	0,3750	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,2940	0,2940	0,2940
Очищенная вода	64,8285	69,8285	71,7285
Итого	100,00	100,00	100,00
n (количество НРН липидной фазы)	5	5	5

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Фиг. 3. Эффект обработки 20 мкл PGA 1591018 (10% крем прегабалина, 20 мкл/правая нога, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих ног

PGA1591018	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,742	0,900	0,034	0,006	6	*
+ 30 мин	0,717	0,075	0,649	0,160	6	n.s.
+ 1 ч	0,683	0,083	0,933	0,042	6	n.s.
+ 3 ч	0,700	0,082	0,933	0,042	6	n.s.
+ 5 ч	0,633	0,092	0,817	0,091	6	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фиг. 3. Эффект обработки 20 мкл PGA 1601018 (5% крем прегабалина, 20 мкл/правая нога, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих ног

PGA1601018	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,698	0,078	0,043	0,006	6	*
+ 30 мин	0,700	0,063	0,633	0,160	6	n.s.

+ 1 ч	0,643	0,120	0,630	0,042	6	n.s.
+ 3 ч	0,483	0,097	0,693	0,042	6	n.s.
+ 5 ч	0,667	0,088	0,516	0,091	6	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

WE-3 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

В десяти- или двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липоидной фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют n раз, равное 5, гомогенизатором высокого давления. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °С. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °С, и при необходимости выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. К гелевой фазе добавляют при перемешивании липидную фазу, а затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют децилолеат и водный раствор ЭДТА в указанном порядке.

6. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в креме из пункта 5 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой.

7. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тюбики или тюбики из полифольги).

Композиции, полученные согласно способу WE-3:

Партия №	PGA137071	PGA145071	PGA146071	PGA151091	PGA152091
	8	8	8	8	8
Соединение	г	г	г	г	
Тип способа:	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3
Прегабалин (микроенизированные)	15,0000	10,0000	5,0000	10,0000	37,5000

й)					
Фосфолипид (Лецитин (Липоид Р 75))	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодеканол	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Кокосовое масло	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Изопропиловый спирт	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
DL-альфа-токоферол	0,1250	0,1250	0,1250	0,1250	0,1250
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Бензиловый спирт	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Карбомеры (Карбопол 980)	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940
Все ингредиенты	19,7965	14,7965	9,7965	14,7965	42,2965
Очищенная вода	80,2035	85,2035	90,2035	85,2035	57,7035
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
n (количество НРН липидной фазы)	5	5	5	125	5

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Фиг. 3. Сравнительные диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

Сравнение эффектов PGA1460718 (5 %), PGA1450718 (10 %), PGA1370718 (15 %) (20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), значения PWT для обеих стоп. На фиг. 3 показаны данные только для обработанной стопы.

PGA1370718	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя
------------	---------------------	---------------------	-------------	-------------	------------------	---------------------

						лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,714	0,048	0,054	0,015	7	*
+ 30 мин	0,729	0,064	0,806	0,140	7	n.s.
+ 1 ч	0,757	0,061	0,814	0,077	7	n.s.
+ 3 ч	0,743	0,102	0,829	0,092	7	n.s.
+ 5 ч	0,657	0,057	0,609	0,105	7	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

PGA145071 8	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,705	0,054	0,037	0,007	7	*
+ 30 мин	0,700	0,065	0,646	0,118	7	n.s.
+ 1 ч	0,614	0,070	0,857	0,072	7	*
+ 3 ч	0,714	0,103	0,886	0,059	7	n.s.
+ 5 ч	0,634	0,116	0,654	0,106	7	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

PGA146071 8	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,692	0,060	0,063	0,023	8	*
+ 30 мин	0,713	0,058	0,204	0,079	8	*
+ 1 ч	0,613	0,061	0,644	0,136	8	n.s.
+ 3 ч	0,675	0,073	0,577	0,121	8	n.s.
+ 5 ч	0,638	0,038	0,507	0,137	8	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фигура 2: Эффект обработки 20 мкл PGA 1510918 (10% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), обе стопы

PGA1510918	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,762	0,062	0,063	0,020	7	*
+ 30 мин	0,800	0,062	0,526	0,135	7	*
+ 1 ч	0,814	0,077	0,676	0,080	7	n.s.
+ 3 ч	0,711	0,087	0,711	0,078	7	n.s.
+ 5 ч	0,729	0,078	0,566	0,120	7	n.s.

n.s. : незначительно; *: $p < 0,05$

Фигура 3: Эффект обработки 20 мкл PGA 1520918 (37,5% крем прегабалина, 20 мкл/правая стопа, среднее \pm S.E.M.), обе стопы

PGA1520918	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
базовый	0,744	0,050	0,047	0,019	6	*
+ 30 мин	0,867	0,067	0,750	0,072	6	n.s.
+ 1 ч	0,833	0,061	0,967	0,033	6	n.s.
+ 3 ч	0,800	0,052	0,900	0,045	6	n.s.
+ 5 ч	0,733	0,067	0,617	0,091	6	n.s.

n.s. : незначительно; *: $p < 0,05$

WE-4 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

а.) Использование карбопола 980 (партии с маркировкой PGA):

В десяти- или двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

б.) Использование ксантановой камеди (партия AL2890321):

Ксантановую камедь преобразовывали в гель в 10-кратном количестве очищенной воды при 60 °С и гомогенизировали путем охлаждения до 25 °С.

с.) Использование гидроксипропилцеллюлозы (партия AL2900321):

НЕС (гидроксипропилцеллюлозу) преобразовывали в гель в 10-кратной очищенной воде при 37 °С (35-40 °С) и гомогенизировали путем охлаждения до 25 °С.

d.) Использование полаксамера (партия AL2910321):

Полаксамер 407 преобразовывали в гель в 10-кратной очищенной водой, затем хранили в холодильнике в течение 24 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры.

2. Получение липоидной фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 (лецитин) набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют n раз, равное 5, гомогенизатором высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °С. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °С, и при необходимости выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. К гомогенизированной смеси липидной фазы добавляют дополнительные добавки, предпочтительно кокосовое масло, децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт в указанном порядке.

5. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в смеси из пункта 4 при 30 °С и гомогенизируют в течение 30 мин. Затем полученную смесь гомогенизируют m раз, равное 3, гомогенизатором высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 30-50 °С. Затем выпаренную воду при необходимости заменяют очищенной водой.

6. Липидную суспензионную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, затем смесь липидной суспензионной фазы и геля гомогенизируют в течение 60 мин при 25 °С.

7. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в тубики из алюминиевой полифольги.)

Композиции, полученные согласно способу WE-4:

Партия №	PGA2150619#	PGA221 1119*	PGA230 0320*	PGA231 0320*	PGA232 0320*
Тип способа	WE-4	WE-4	WE-4	WE-4	WE-4
Соединение	г	г	г	г	г
Прегабалин	5,0000	5,0000	3,0000	5,0000	7,5000
Фосфолипид	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Кокосовое масло	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Бензиловый спирт	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Гелеобразующий агент	0,4000*	0,4000*	0,4000*	0,4000*	0,4000*
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,3136	0,3136	0,3136	0,3136	0,3136
Очищенная вода	76,2839	76,2839	78,2839	76,2839	73,7839
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы (n)	5	5	5	5	5
Количество НРН липидной суспензионной фазы (m)	3	3	3	3	3

Гелеобразующий агент: *: карбомер (980), **: ксантановая камедь, #: гидроксипропилцеллюлоза (Natrosol 250 ННХ Pharm Bag), ##: полоксамер 407

* используется микронизированный или измельченный прегабалин PGA 2150619.

Фосфолипид: лецитин, # лецитин (липоид Р 75, липоид S 75),

Партия №	PGA2330320*	AL2890321*	AL2900321*	AL2910321*
Тип способа	WE-4	WE-4	WE-4	WE-4
Соединение	г	г	г	г
Прегабалин	10,0000	5,0000	5,0000	5,0000
Фосфолипид	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
Децилолеат/Kollicream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Кокосовое масло	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500

ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Бензиловый спирт	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Гелеобразующий агент	0,4000	1,5000**	1,5000#	15,0000##
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,3136	-	-	
Очищенная вода	71,2839	75,4975	75,4975	61,9975
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы (n)	5	5	5	5
Количество НРН липидной суспензионной фазы (m)	3	3	3	3

Гелеобразующий агент: *: карбомер (980), **: ксантановая камедь, #: гидроксипропилцеллюлоза (Natrosol 250 ННХ Pharm Bag), ##: полоксамер 407

* используется микронизированный или измельченный прегабалин PGA 2150619.

Фосфолипид: лецитин, # лецитин (липоид Р 75, липоид S 75),

Результаты мышинной модели нейропатической боли:

Фигура 5: Диаграммы пороговых значений отведения ноги через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI, эффект 20 мкл крема PGA 2211119 (5 % прегабалина, 20 мкл/правая нога, средние значения \pm S.E.M. n равно 8), обе ноги.

PGA2211119	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	0,672	0,075	0,054	0,011	8	*
+ 30 мин	0,688	0,044	0,783	0,108	8	n.s.
+ 1 ч	0,900	0,038	0,863	0,056	8	n.s.
+ 3 ч	0,688	0,044	0,700	0,057	8	n.s.
+ 5 ч	0,697	0,088	0,623	0,078	8	n.s.
+ 6 ч	0,785	0,073	0,597	0,113	8	n.s.
+ 7 ч	0,623	0,069	0,348	0,109	8	*
+ 8 ч.	0,560	0,029	0,454	0,078	8	n.s.

n.s. : несущественно; *: $p < 0,05$

Фиг. 4: Эффект 20 мкл крема PGA 2150619 (5 % прегабалин, 20 мкл/правая нога, средние значения \pm S.E.M. n равно 6), обе ноги

PGA2150619	Неповрежденная лапа	Неповрежденная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышечной массы	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	0,789	0,082	0,104	0,022	6	*
+ 30 мин	0,733	0,071	0,933	0,042	6	*
+ 1 ч	0,767	0,061	0,933	0,042	6	n.s.
+ 3 ч	0,817	0,065	0,800	0,073	6	n.s.
+ 5 ч	0,700	0,073	0,647	0,098	6	n.s.

n.s. : незначительно; *: $p < 0,05$

WE-5 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

В десяти- или двадцатикратном количестве очищенной воды набухает карбопол 980, затем pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммония.

2. Получение липидной фазы:

В десяти- или двадцатикратном количестве очищенной воды липоид Р 75 (лецитин) набухает при 25-40 °С, затем к смеси добавляют изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол и гомогенизируют.

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют n раз, равное 5, гомогенизатором высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °С. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °С, и при необходимости выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. К гелевой фазе добавляют при перемешивании липидную фазу, затем смесь липидной фазы и геля гомогенизируют в течение 30 мин при 25 °С.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют дополнительные добавки, предпочтительно кокосовое масло, Kollicream DO (децилолеат), водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт в указанном порядке.

6. Прегабалин суспендируют в остальной воде и гомогенизируют m раз, равное 5, гомогенизатором высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет 500-1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 30-50 °С. Затем выпаренную воду при необходимости заменяют очищенной водой.

7. Дисперсию прегабалина, гомогенизированного НРН, смешивают с кремом из пункта 5 при 30 °С, затем полученный крем гомогенизируют в течение 120 мин, затем выпаренную воду заменяют очищенной водой.

8. Полученный таким образом крем охлаждают до 25 °С и разливают в контейнеры. (Предпочтительно в алюминиевые тубики или тубики из полифольги).

Композиции, полученные согласно способу WE-5:

Партия №	PGA2050519
Тип способа	WE-5
Соединение	г
Прегабалин (измельченный)	5,0000
Лецитин (Липоид Р 75)	0,5000
Децилолеат/Kolliscream DO/	1,2500
Рафинированное кокосовое масло	5,0000
Изопропиловый спирт	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,2500
Бензиловый спирт	1,0000
ЭДТА	0,0025
Карбомеры (980)	0,4000
Раствор аммония (25 мас.% водного раствора)	0,3136
Все ингредиенты	23,7161
Очищенная вода	76,2839
	100,00
количество НРН липидной фазы (n)	5
Количество диспергирований прегабалина (m)	5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая прегабалин и фосфолипид, получаемая способом, где смесь, содержащую фосфолипид и растворитель, гомогенизируют гомогенизатором высокого давления (НРН), и где прегабалин и фосфолипид находятся в композиции в дисперсной форме.

2. Фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая прегабалин и фосфолипид, получаемые способом по п. 1, где смесь, содержащую фосфолипид и растворитель, гомогенизируют гомогенизатором высокого давления, и при этом прегабалин и фосфолипид находятся в дисперсной форме и дополнительно содержат реологический модификатор.

3. Фармацевтическая композиция для местного применения, которую можно получить способом по п. 1 или 2, где смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем

a.)

a.1.) добавляют реологический модификатор, и

a.2) к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, и полученную таким образом смесь гомогенизируют, или

b.)

b.1.) к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, и полученную таким образом смесь гомогенизируют, затем

b.2) добавляют реологический модификатор, или

c.)

c.1.) к полученной таким образом смеси добавляют смесь прегабалина и необязательно других эксципиентов, которые были предварительно отдельно гомогенизированы гомогенизатором НРН, затем

c.2.) добавляют реологический модификатор, или

d.)

d.1.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем

d.2.) добавляют реологический модификатор, или

e.)

e.1.) к смеси добавляют реологический модификатор, затем

е.2.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, и

при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

4. Фармацевтическая композиция для местного применения, которую можно получить способом по любому из пп. 1 или 2, где смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других эксципиентов гомогенизируют и

- гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты и гомогенизируют, или

- добавляют реологический модификатор и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

5. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-4, где смесь, содержащая фосфолипид, растворитель или смесь растворителей и необязательно прегабалин и другие эксципиенты, гомогенизирована гомогенизатором высокого давления по меньшей мере 1 раз, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз.

6. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-5, где используют более 2,5 мас. % прегабалина и 0,1-5 мас. % фосфолипида, гомогенизированного гомогенизатором высокого давления, и прегабалин находится в композиции в дисперсной форме.

7. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-6, где используют 2,5-40 мас. %, предпочтительно 3-20 мас. %, более предпочтительно 3-15 мас. %, наиболее предпочтительно 5-10 мас. % прегабалина и 0,1-3 мас. %, предпочтительно 0,1-1,5 мас. %, наиболее предпочтительно 0,1-1,2 мас. % фосфолипида, и прегабалин находится в композиции в дисперсной форме.

8. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-7, где в качестве дополнительных эксципиентов могут быть использованы 40-90 мас. %, предпочтительно 70-90 мас. %, более предпочтительно 75-85 мас. % растворителя, 0-20 мас. %, предпочтительно 2-15 мас. %, более предпочтительно 3-10 мас. % смягчающего вещества, 0-20 мас. %, предпочтительно 2-15 мас. %, более предпочтительно 3-10 мас. % усилителя проникновения, 0-5 мас. %, предпочтительно 0,1-

2 мас. %, более предпочтительно 0,2-0,5 мас. % реологического модификатора или их смеси.

9. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-8, где для получения композиции

в качестве фосфолипида могут быть использованы природный или синтетический фосфолипид, предпочтительно лецитин, более предпочтительно соевый лецитин, обезжиренный соевый лецитин, липоид P75, липоид S75,

в качестве растворителей могут быть использованы вода, фармацевтически приемлемые C2-C4 спирты, более предпочтительно этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, спирты, имеющие более одной гидроксильной группы, предпочтительно глицерин, пропиленгликоль, более предпочтительно этанол или изопропанол или их смесь,

в качестве смягчающего вещества могут быть использованы витамины А, D и E, ланолин, ланолиновый спирт, дибензоат пропиленгликоля, растительные масла, растительные экстракты, сложные эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, синтетические полимеры, соединения кремния, жирные кислоты, производные минеральных масел, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот может быть использован цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов может быть использован октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот может быть использован децилолеат, в качестве растительного масла может быть использовано кокосовое масло,

в качестве усилителя проникновения кроме фосфолипида могут быть использованы C2-C4 спирты, DL-альфа-токоферол, их смесь,

в качестве консерванта могут быть использованы ЭДТА, производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксибензоаты, тимеросал, хлоргексидин, бензиловый спирт и бензалкония хлорид, предпочтительно бензиловый спирт, более предпочтительно смесь бензилового спирта и ЭДТА,

в качестве реологического модификатора могут быть использованы полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксикалциллолозы, предпочтительно гидроксикалциллолоза и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, наиболее предпочтительно карбомеры,

в качестве модификатора pH предпочтительно может быть использован модификатор pH основного типа, более предпочтительно аммиак, раствор аммония, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, гидрокарбонаты или

органические основания, такие как первичные, вторичные или третичные амины, наиболее предпочтительно водный раствор аммония.

10. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-9, где смесь фосфолипида, предпочтительно с растворителем, предпочтительно с водой или смесью воды и спирта, более предпочтительно с этанолом или изопропанолом, наиболее предпочтительно со смесью воды и изопропанола и, необязательно, с другими эксципиентами, предпочтительно со смягчающим веществом (веществами), предпочтительно с октилдеканолом и/или усилителем (усилителями) проникновения, предпочтительно с DL-альфа-токоферолом, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

а.)

а.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, затем

а.2.) прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, смешивают с полученной таким образом смесью и гомогенизируют, или

б.)

б.1.) прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, смешивают с полученной таким образом смесью и гомогенизируют, затем

б.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980,

гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

c.)

c.1.) полученную таким образом смесь добавляют к смеси прегабалина и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающего вещества (веществ), предпочтительно децилолеата и консервантов, предпочтительно водного раствора ЭДТА, причем смесь была предварительно отдельно гомогенизирована гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, и

c.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

d.)

d.1.) к липидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз, с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

d.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных

камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или добавляют реологический модификатор, или е.)

е.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, затем

е.2.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз, с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

11. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-9, где смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя или смеси растворителей, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно смеси воды с этанолом или изопропанолом, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола и необязательно с эксципиентами, предпочтительно смягчающим веществом (веществами), предпочтительно октилдеканолом и/или усилителем (усилителями) проникновения, предпочтительно DL-альфа-токоферолом,

- гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980,

гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно в воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты и гомогенизируют, или

- полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно в воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления в диапазоне 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

12. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-11, где используемый прегабалин предпочтительно имеет размер частиц D₉₀ измельченного прегабалина от 20 до 200 микрометров, более предпочтительно используемый прегабалин микронизирован, имеющий D₉₀ размера частиц менее 20 микрометров.

13. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-12, где температура смеси во время гомогенизации НРН составляет от 0 до 50 оС, предпочтительно 20-45 оС, наиболее предпочтительно 25-35 оС.

14. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-13, где смесь фосфолипида получают путем набухания фосфолипида, предпочтительно лецитина, более предпочтительно соевого лецитина, обезжиренного соевого лецитина, липоида Р75, липоида S75, с 10-30-кратным, предпочтительно 10-20-кратным, количеством воды в расчете на массу фосфолипида, и полученный таким образом набухший фосфолипид смешивают с другими эксципиентами с образованием липидной фазы.

15. Фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом по любому из пп. 1-14, где гелевая фаза получена путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, в количестве, в 10-30 раз, предпочтительно 1-20 раз, превышающем массовое количество растворителя, предпочтительно воды, относительно массы реологического модификатора, и при необходимости рН гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН.

16. Способ получения фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид по любому из пп. 1-15, характеризующийся тем, что

- гомогенизируют фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизатором высокого давления и смешивают прегабалин с композицией, или

- смешивают фосфолипид, растворитель и прегабалин и гомогенизируют полученную таким образом смесь гомогенизатором высокого давления, где

полученная таким образом композиция содержит прегабалин в дисперсной форме.

17. Способ по п. 16, характеризующийся тем, что полученную композицию получают из геля, крема или гель-крема путем добавления к композиции реологического модификатора.

18. Способ по п. 15 или 17, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем

a.)

a.1.) добавляют реологический модификатор, и

a.2) к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, и полученную таким образом смесь гомогенизируют, или

b.)

b.1.) к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, и полученную таким образом смесь гомогенизируют, затем

b.2) добавляют реологический модификатор, или

c.)

с.1.) к полученной таким образом смеси добавляют смесь прегабалина и необязательно других эксципиентов, которые были предварительно отдельно гомогенизированы гомогенизатором НРН, затем

с.2.) добавляют реологический модификатор, или

d.)

d.1.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем

d.2.) добавляют реологический модификатор, или

e.)

e.1.) к смеси добавляют реологический модификатор,

e.2.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие эксципиенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем

при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

19. Способ по любому из пп. 15-18, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя или смеси растворителей и необязательно других эксципиентов гомогенизируют и

- полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты и гомогенизируют, или

- к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

20. Способ по любому из пп. 15-19, где смесь, содержащая фосфолипид, растворитель или смесь растворителей и необязательно прегабалин и другие эксципиенты, гомогенизирована гомогенизатором высокого давления по меньшей мере 1 раз, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз.

21. Способ по любому из пп. 15-20, характеризующийся тем, что используют более 2,5 мас. % прегабалина и 0,1-5 мас. % фосфолипида, гомогенизированного гомогенизатором высокого давления.

22. Способ по любому из пп. 15-21, характеризующийся тем, что используют 2,5-40 мас. %, предпочтительно 3-20 мас. %, более предпочтительно 3-15 мас. %, наиболее предпочтительно 5-10 мас. % прегабалина и 0,1-3 мас. %, предпочтительно 0,1-1,5 мас. %, наиболее предпочтительно 0,1-1,2 мас. % фосфолипида.

23. Способ по любому из пп. 15-22, характеризующийся тем, что в качестве дополнительных эксципиентов могут быть использованы 40-90 мас. %, предпочтительно 70-90 мас. %, более предпочтительно 75-85 мас. % растворителя, 0-20 мас. %, предпочтительно 2-15 мас. %, более предпочтительно 3-10 мас. % смягчающего вещества, 0-20 мас. %, предпочтительно 2-15 мас. %, более предпочтительно 3-10 мас. % усилителя проникновения, 0-5 мас. %, предпочтительно 0,1-2 мас. %, более предпочтительно 0,2-0,5 мас. % реологического модификатора или их смесь.

24. Способ по любому из пп. 15-23, характеризующийся тем, что для получения композиции

в качестве фосфолипида могут быть использованы природный или синтетический фосфолипид, предпочтительно лецитин, более предпочтительно соевый лецитин, обезжиренный соевый лецитин, липоид P75, липоид S75,

в качестве растворителей могут быть использованы вода, фармацевтически приемлемые C2-C4 спирты, более предпочтительно этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, спирты, имеющие более одной гидроксильной группы, предпочтительно глицерин, пропиленгликоль, более предпочтительно этанол или изопропанол или их смесь,

в качестве смягчающего вещества могут быть использованы витамины А, D и E, ланолин, ланолиновый спирт, дибензоат пропиленгликоля, растительные масла, растительные экстракты, сложные эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, синтетические полимеры, соединения кремния, жирные кислоты, производные минеральных масел, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот может быть использован цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов может быть использован октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот может быть использован децилолеат, в качестве растительного масла может быть использовано кокосовое масло,

в качестве усилителя проникновения кроме фосфолипида могут быть использованы C2-C4 спирты, DL-альфа-токоферол, их смесь,

в качестве консерванта могут быть использованы ЭДТА, производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксибензоаты, тимеросал, хлоргексидин,

бензиловый спирт и бензалкония хлорид, предпочтительно бензиловый спирт, более предпочтительно смесь бензилового спирта и ЭДТА,

в качестве реологического модификатора могут быть использованы полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксиалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлоза и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь,

в качестве модификатора рН предпочтительно может быть использован модификатор рН основного типа, более предпочтительно аммиак, раствор аммония, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, гидрокарбонаты или органические основания, такие как первичные, вторичные или третичные амины, наиболее предпочтительно водный раствор аммония.

25. Способ по любому из пп. 15-24, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида, предпочтительно с растворителем, предпочтительно с водой или смесью воды и спирта, более предпочтительно с этанолом или изопропанолом, наиболее предпочтительно со смесью воды и изопропанола и, необязательно, с другими эксципиентами, предпочтительно со смягчающим веществом (веществами), предпочтительно с октилдеканолом и/или усилителем (усилителями) проникновения, предпочтительно с DL-альфа-токоферолом, гомогенизируют гомогенизатором НРН, предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем

а.)

а.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воды, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, затем

а.2.) прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, смешивают с полученной таким образом смесью и гомогенизируют, или

b.)

b.1.) прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, смешивают с полученной таким образом смесью и гомогенизируют, затем

b.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

c.)

c.1.) полученную таким образом смесь добавляют к смеси, содержащей прегабалин и необязательно другие эксципиенты, предпочтительно смягчающее вещество (вещества), предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, причем смесь предварительно была гомогенизирована гомогенизатором НРН отдельно предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, и затем

c.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксиалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или

d.)

d.1.) к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другой эксципиент (эксципиенты), предпочтительно смягчающие вещества, предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз,

более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз, с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

d.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, или добавляют реологический модификатор, или

e.)

e.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, затем

e.2.) к липидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другой эксципиент (эксципиенты), предпочтительно смягчающие вещества, предпочтительно децилолеат и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз, используя давление от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

при необходимости добавляют дополнительный реологический модификатор или эксципиенты.

26. Способ по любому из пп. 15-24, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя или смеси растворителей, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно смеси воды с этанолом или изопропанолом, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других эксципиентов, предпочтительно смягчающего вещества (веществ),

предпочтительно октилдеканолом и/или усилителя (усилителей) проникновения, предпочтительно DL-альфа-токоферола, затем

- гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно в воде, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, к полученной таким образом смеси добавляют реологический модификатор и необязательно другие эксципиенты и гомогенизируют, или

- полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания реологического модификатора, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воды, и рН гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью модификатора рН, предпочтительно водного раствора аммония, и полученную таким образом композицию гомогенизируют гомогенизатором НРН предпочтительно 1-125 раз, более предпочтительно 3-10 раз, наиболее предпочтительно 5-10 раз, с использованием давления в диапазоне 500-2000 бар, предпочтительно 500-1500 бар, наиболее предпочтительно 1000-1500 бар, затем при необходимости добавляют дополнительные эксципиенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

27. Способ по любому из пп. 15-26, характеризующийся тем, что используемый прегабалин предпочтительно имеет размер частиц D₉₀ измельченного прегабалина от 20 до 200 микрометров, более предпочтительно используемый прегабалин микронизирован, имеющий D₉₀ размера частиц менее 20 микрометров.

28. Способ по любому из пп. 15-27, характеризующийся тем, что температура смеси во время гомогенизации НРН составляет от 0 до 50 оС, предпочтительно 20-45 оС, наиболее предпочтительно 25-35 оС.

29. Способ по любому из пп. 15-28, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида получают путем набухания фосфолипида, предпочтительно лецитина, более предпочтительно соевого лецитина, обезжиренного соевого лецитина, липоида Р75, липоида S75, с 10-30-кратным, предпочтительно 1-20-кратным, количеством воды в расчете на массу фосфолипида, и полученный таким образом набухший фосфолипид смешивают с другими эксципиентами с образованием липидной фазы.

30. Способ по любому из пп. 15-29, характеризующийся тем, что гелевая фаза получена путем набухания реологического модификатора, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловой кислоты), более предпочтительно карбомера 980, гидроксилалкилцеллюлоз, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980 в растворителе, предпочтительно воде, в количестве, в 10-30 раз, предпочтительно 1-20 раз превышающем массовое количество растворителя, предпочтительно воды, относительно массы реологического модификатора, и при необходимости рН гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН.

31. Композиция по любому из пп. 1-15 для использования в лечении невропатической боли, при периферической невропатической боли, такой как боль, испытываемая пациентами с диабетом или пациентами, у которых был опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), и центральной невропатической боли, такой как боль, испытываемая пациентами, у которых было повреждение спинного мозга; диабетическая невропатия, каузалгия, авульсия плечевого нервного сплетения, затылочная невралгия, рефлекторная симпатическая дистрофия, фибромиалгия, подагра, фантомная боль в конечностях, боль в заднем проходе и другие формы невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов, предпочтительно для лечения невропатии, диабетической невропатии, периферической невропатической боли, постгерпетической боли.