

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391981 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.10

(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
МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) P2100019; P2100021

(32) 2021.01.22

(33) HU

(86) PCT/HU2022/050003

(87) WO 2022/157525 2022.07.28

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

(72) Изобретатель:

Гуляш Анита, Мориц Кристина,
Улей Даниель, Гиглер Габор, Папп
Эдит, Пальвёльдьи Адриенн, Гачайи
Иштван, Варга Зольтан, Вача Андраш
Ференц, Бота Агтила (HU)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и уменьшенное количество мицеллярного фосфолипида в качестве активного ингредиента, которая приводит к пролонгированному обезболивающему эффекту. Продукт может уменьшить невропатическую боль по меньшей мере на 5 ч.

A1

202391981

202391981

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

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 пациенты, 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 рефлексорную дистрофию, фибромиалгию, подагру, фантомную боль в конечностях, боль в ягодице и другие формы невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение по настоящему изобретению представляет собой известный агент, пригодный для лечения боли, в частности для лечения невропатии, и при противосудорожной терапии расстройств центральной нервной системы, таких как эпилепсия, хорей 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 невропатию, 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 (белые: 25, 50 и 150 мг; белые и оранжевые: 75, 225 и 300 мг; оранжевые: 100 мг; светло-оранжевые: 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, невропатическая боль может быть разделена на периферическую невропатическую боль, центральную невропатическую боль или смешанную (периферическую и центральную) невропатическую боль. Системное лечение невропатии прегабалином, например, с использованием капсул для перорального применения, 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 то, что периферическая невропатическая боль связана с отдельной частью поверхности тела, местное лечение представляется возможным. В описании заявки на патент WO14168228 раскрыта композиция для местного применения, содержащая от 0,2 до 3 % прегабалина в водном растворе или в геле, в котором прегабалин растворен в воде. Композиции, содержащие 1 и 3 % прегабалина, имели обезболивающий эффект, но через 1,5-2 часа эффект снижался (таблицы 4 и 9). Габапентин, соединение-предшественник прегабалина, применяли для местного лечения невропатической боли в комбинации с кетамин, 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 форме системы для местной доставки.

Авторы международной заявки на патент WO2002094220 описывают растворы для перорального применения. В соответствии с примерами раствор габапентина для перорального применения может быть получен с использованием воды и глицерина, которые подходят для раствора для перорального применения. Габапентин обладает схожими физическими, химическими и фармацевтическими свойствами по сравнению с прегабалином, поэтому композиции, содержащие габапентин, являются хорошими отправными точками для разработки композиций, содержащих прегабалин. Аналогичный раствор для перорального применения раскрыт в заявке на европейский патент №: EP1543831 с той разницей, что прегабалин используется в качестве активного ингредиента, а гидроксиэтилцеллюлоза используется в качестве загустителя и он не содержит глицерина. Состав этой композиции аналогичен доступному на рынке раствору прегабалина для перорального применения (раствор Lyrica®). Основываясь на фактах, раскрытых в патенте US10004710B2, авторы изобретения ожидали, что эти растворы

оказывают значительный обезболивающий эффект даже при местном нанесении. Авторы указанного изобретения обнаружили, что раствор был эффективным даже без какого-либо стимулирующего чрескожную абсорбцию ингредиента. Прегабалин продемонстрировал обезболивающий эффект в отношении аллодинии в мышинной модели лигирования нерва /MNL/. Согласно результатам, после местного введения 2,5% водного раствора без каких-либо других ингредиентов эффект облегчения являлся максимальным через 1 час, затем уменьшался, причем указанное снижение было значительным. Через 3 и 6 часов эффект по существу исчезал. Согласно примеру, такой же водный раствор прегабалина уменьшал невропатическую боль у пациента-человека в течение 6 часов. Согласно используемой классификации, боль была 7 степени по десятибалльной шкале, что предполагает серьезную обструкцию сна. Боль заметно уменьшалась через приблизительно 30 минут (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 настоящего изобретения использовать доступный на рынке раствор для перорального применения 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 получения более эффективных трансдермальных композиций. Такие соединения могут иметь лучшую проницаемость, чем прегабалин, но как для новых соединений для них также необходимы обширные доклинические исследования, токсикологический скрининг и полные клинические исследования, которые являются рискованными и дорогостоящими. Та же проблема очевидна с впервые синтезированными вспомогательными агентами, которые упомянуты в описании CN108703946B. Результаты использования этих новых вспомогательных агентов были продемонстрированы в экспериментах в отношении болевого порога 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 сложных эфиров жирных кислот в качестве веществ, способствующих проникновению. Патент предполагает, что смесь нескольких различных цетиловых эфиров может способствовать абсорбции прегабалина через кожу. В патенте предполагается, что прегабалин может быть использован в количестве от 0,01 до 15 % в карандашах-гелях. Конкретный пример применения прегабалина в описании отсутствует. 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, пример для композиции, содержащей прегабалин, отсутствует. В описании заявки на патент WO2017172603 раскрыты композиции, которые содержат диметилсульфоксид (ДМСО) в качестве вещества, способствующего проникновению, в количестве от 1 до 30 % композиции. ДМСО в качестве диполярного апротонного растворителя является очень хорошим веществом, способствующим проникновению 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 от 14 до 30 %, что является высоким значением. Другой возможностью трансдермального лечения невропатической боли является комбинация различных активных ингредиентов, которые могут оказывать аддитивный или синергетический эффект с прегабалином. В патенте US10512655B1 описаны композиции витамина В для лечения невропатической боли и в качестве анальгетика. Предлагаемое количество прегабалина составляет от 0,001 до 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 заявке на патент 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 трех часов при местном введении. Даже если трансдермальная биодоступность является приемлемой. Принимая во внимание то, что трехчасовой безболезненный период сна является неудовлетворительно коротким, очевидно, что существует необходимость в композиции для местного применения, имеющей более длительный обезболивающий эффект. Таким образом, существовала длительная потребность в местной терапии для лечения диабетической невропатии или постгерпетической невралгии, имеющей предпочтительно по меньшей мере 5-часовой обезболивающий эффект 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 невропатической боли, предпочтительно периферической невропатической боли или постгерпетической невралгии (ПГН), которая имеет более длительный обезболивающий эффект чем 3, более предпочтительно более чем 5 часов. Принимая во внимание то, что пораженная поверхность тела при диабетической невропатии (ДПН) может достигать около 28 % поверхности тела, цель авторов изобретения, состоящая в том, чтобы 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, гомогенизированы с помощью гомогенизатора 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 от 0,1 до 5 мас.% в гелевой или кремовой композиции, в которой фазу, содержащую фосфолипид, измельчают с помощью гомогенизатора высокого давления в присутствии или в отсутствие прегабалина. Неожиданно было обнаружено, что в случае, когда фосфолипидную фазу измельчают с помощью гомогенизатора высокого давления, прегабалин, примешанный к полученной таким образом структуре, имеет пролонгированный эффект с тем преимуществом, что обезболивающий эффект развивается за короткое время, а затем длится намного дольше, даже более 5 часов, чем эффект такой же количественной композиции, продолжающийся менее 3 часов, в случае

если компоненты смешивают и гомогенизируют без использования гомогенизатора высокого давления (НРН).

Таким образом, улучшенный неожиданный эффект был результатом использования гомогенизатора НРН, который вызывает высокие усилия сдвига в композиции во время указанного процесса. По-видимому, эти усилия вызывают неожиданный благоприятный эффект настоящего изобретения, поэтому разумно ожидать, что каждый процесс гомогенизации, вызывающий аналогичные высокие усилия 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 усилий 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 усилием сдвига, гомогенизаторы, дробилки, измельчители, такие как ультразвуковые смесители, роторные/статорные гомогенизаторы, гомогенизаторы TURRAX, шаровые мельницы, коллоидные мельницы, смесители с высоким усилием сдвига, щелевые гомогенизаторы, микрофлюидайзеры 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 усилий сдвига в процессе гомогенизации под высоким давлением. Такой эффект не может наблюдаться при использовании методов гомогенизации с меньшими усилиями сдвига. Перемешивание и гомогенизацию композиций на каждой стадии, когда использовался гомогенизатор невысокого давления, проводили путем перемешивания 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 обезболивающим эффектом.

Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что диаграмма малоуглового рассеяния рентгеновских лучей композиции, которая была получена таким образом, что фосфолипидную фазу или композицию, содержащую прегабалин и фосфолипид, смешивают с помощью гомогенизатора высокого давления, отличается от композиций, имеющих тот же состав, но не подвергавшихся гомогенизации под высоким давлением. Поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, составляющий меньше

$0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, характеризует композиции по настоящему изобретению, в которых по меньшей мере фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизировали с помощью гомогенизатора высокого давления. Поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, который меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, характеризует композиции по настоящему изобретению, в которых по меньшей мере фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизировали с помощью гомогенизатора высокого давления. Поскольку данные обоих измерений и построение кривой содержат неопределенности, композиция по настоящему изобретению может быть описана как содержащая прегабалин фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая прегабалин и фосфолипид, где прегабалин и фосфолипид диспергированы в форме и имеющая поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, который меньше или равен $0,00019 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00017 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00015 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель авторов изобретения была достигнута путем разработки фармацевтической композиции для местного применения, содержащей более 2,5 мас.% прегабалина и фосфолипид в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 3 мас.% в гелевой или кремовой композиции, в которой кремовая или гелевая фаза композиции, содержащая фосфолипиды, гомогенизирована с помощью гомогенизатора 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 с помощью гомогенизатора высокого давления от 1 до 125 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз.

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая более 2,5 мас.% прегабалина и фосфолипид в количестве от 0,1 до 3 мас.% в гелевой или кремовой композиции, в которой кремовая или гелевая фаза композиции, содержащая фосфолипиды, гомогенизирована с помощью гомогенизатора высокого давления по меньшей мере один раз в отсутствие или в присутствии

прегабалина, имеет длительный, по меньшей мере 5-часовой обезболивающий эффект при местном лечении мышей (мышинная модель невропатической боли). Согласно предпочтительным вариантам осуществления гель или крем, содержащий прегабалин, гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления от 1 до 125 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз.

Согласно настоящему изобретению композиция содержит прегабалин в диспергированной 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 изопропанолом. Более 2,5 мас.% содержания прегабалина в смеси прегабалина и воды, помимо растворенного прегабалина, остаточная часть прегабалина остается в композиции в твердой диспергированной форме. Таким образом, значение того, что прегабалин находится в диспергированной 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 массового процента прегабалина в композиции, используемого растворителя и/или соотношения используемых растворителей в смеси, температуры композиции и используемых дополнительных вспомогательных агентов. Вкратце, композиции согласно настоящему изобретению, помимо диспергированного прегабалина, также могут содержать растворенный прегабалин.

Неожиданно было обнаружено, что обезболивающий эффект 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 от 20 до 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 протонные растворители. Более конкретно, в качестве растворителя могут быть использованы вода и фармацевтически приемлемые спирты, имеющие одну или более гидроксильных групп. 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, способствующим проникновению. Такие растворители представляют собой, например, изопропанол и этанол. Согласно описанию указанные соединения рассматриваются 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 то, 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 фосфорилэтаноламин, 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 модификатор реологии. В качестве модификатора реологии также могут быть использованы полуксамеры, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), гидроксилалкилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, 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 вспомогательные агенты, помимо фармацевтически активных ингредиентов.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать смягчающие средства в качестве вспомогательных агентов, 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 средства лактат аммония, витамины A, 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 средства 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* (кунжут), масло *triticum vulgare*, масло ореха, масло ростков пшеницы, масло семян *pongamia glabra*, масло семян *moringa oleifera* или их смесь. В качестве смягчающего средства растительного экстракта могут быть использованы, например, экстракт *Haslea ostrearia*, масло подсолнечника, экстракт *Himanthalia elongata*, экстракт ирландского мха, масло семян *Mangifera indica* (манго), *Mastocarpus stellatus*, *Microcystis aeruginosa*, масло семян мурумбур, экстракт *Padina pavonica*, *Orbignya martiana*, *Prunus amygdalus dulcis*, масло киноа, *Rosa canina* (шиповник собачий), *Rosa centifolia* (роза столетняя), масло ши, гидролизированный экстракт водорослей или их смесь. В качестве сложных эфиров жирных спиртов могут быть использованы, например, лаурил лактат, миристил миристат, неопентилгликоль дикаприлат, октилпальмитат, октилстеарат, триизоцетилцитрат, триоктилдодецил цитрат, масло семян *Raphanus sativus* (редис) или их смесь. В качестве смягчающего средства сложного эфира жирных кислот могут быть использованы, например, стеараты, глицерилстеарат, глицерин стеарат, гексил лаурат, гидрогенизированный коко-глицерид, гидрогенизированные пальмовые глицериды, сесквистеарат метилглюкозы, октилдодецил миристат, октилдодецил неопентаноат, полиглицерил моностеарат, полиглицерил-2-триизостеарат, полиглицерил-4-изостеарат, полиглицерил-6-изостеарат, пропиленгликоль изостеарат, пропиленгликоль лаурат, стеарил стеарат, тридецил стеарат, 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, глицерил стеарат цитрат или их смесь. В качестве жирного спирта можно использовать, например, гексилдеканол, октилдодеканол, стеариловый спирт, миристиловый спирт или их смесь. В качестве смягчающего средства 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, метил глюцет-20 бензоат, полиглицерил-10 стеарат, полиглицерил-4 лаурат, полиглицерил-4 оливат, полиглицерил-3 стеарат или их смесь. В качестве

смягчающего средства кремниевого типа, например, можно использовать метикон, ПЭГ-10 диметикон, ПЭГ-10 диметикон/винил диметикон кроссполимер, ПЭГ/ППГ-18/18 диметикон, ПЭГ/ППГ-20/15 диметикон, пентаэритритил тетраоктаноат, метилтриметикон, метилсиланол маннуронат, метилсиланол ПЭГ-7 глицерилкокоат, полиметилсилсесквиоксан, стеарилметикон, триметилсилоксисиликат или их смесь. В качестве смягчающего средства типа жирных кислот можно использовать, например, гидролизованные сложные эфиры жожоба, линолевую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, тригидроксистеарин или их смесь. В качестве смягчающего средства типа производного минерального масла могут быть использованы, например, вазелин, жидкий парафин или их смесь. В качестве смягчающего средства воскового типа также может использоваться, например, пчелиный воск или синтетический пчелиный воск. Предпочтительно в качестве смягчающих средств используют 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 смеси, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот децилолеат, в качестве растительного масла 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, гликофурол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, лауриновая кислота, линолевая кислота, метилпирролидон, миристиновая кислота, олеиновая кислота, олеиловый спирт, пальмитиновая кислота, полиоксиэтилен алкиловые простые эфиры, полиоксиглицериды i.: каприлокапроил полиоксилглицериды, например, полиоксилглицериды ii.: лауроил полиоксилглицериды, полиоксилглицериды, такие как линолеоил полиоксилглицериды, полиоксилглицериды, такие как стеароил полиоксиглицериды, пропиленгликоль монолаурат, сквалан, тимол, трикаприлин, камфора рацемическая, ментол, цетилдеcanoат, цетил лаурат, цетил меристат, цетил миристолеат, цетил олеат, цетил пальмитат, цетилпальмитолеат, цетилстеарат, или используют смесь веществ, способствующих проникновению. Спирты, которые используют в качестве растворителя, также обладают эффектом, способствующим проникновению.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления настоящего

изобретения также используются консерванты. В качестве консервантов могут быть использованы этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксибензоаты, тимеросал, хлоргексидин, бензиловый 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 pH. Предпочтительно в качестве регулятора pH 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 аммиака.

Гомогенизация представляет собой процесс, который играет существенную 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 с помощью гомогенизатора 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 с помощью гомогенизатора НРН в присутствии растворителя, такого как вода, вышеупомянутый спирт или их смесь.

Существенное влияние гомогенизации НРН с высоким усилием сдвига на эффективность явно продемонстрировано на крысиной модели формалин-индуцированной невропатии у крыс. В примере 4 два геля одного и того же состава, содержащие 15 % прегабалина, полученные различными способами, сравнивали с препаратами плацебо аналогичных составов. А именно, PGA0450717 (композиция R-3), которую не подвергали гомогенизации НРН, сравнивали с плацебо PGA0440717 (композиция P-1), липидную фазу которого также не обрабатывали с помощью гомогенизатора НРН. Эффект двух композиций в течение общего времени измерения и во второй фазе, которая вызывает симптомы, характерные для невропатического повреждения нервов, не отличался между двумя композициями. Результаты были

совершенно отличными 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 с помощью гомогенизатора HPH. Результаты показаны на фиг. 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 невропатической боли, предпочтительно периферической невропатической боли или постгерпетической невралгии (ПГН), но длительный эффект может быть достигнут только при гомогенизации фосфолипидов с помощью гомогенизатора высокого давления в присутствии растворителя, предпочтительно в присутствии воды, более предпочтительно в присутствии смеси воды и спирта. Обезболивающий эффект 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 с помощью гомогенизатора высокого давления (HPH), имеет значительные и длительные эффекты в экспериментах в отношении порога отдергивания лапы. Напротив, при местной обработке, при которой фосфолипиды не гомогенизировали с помощью гомогенизатора высокого давления, эффект быстро снижался через три часа. На фиг. 1 тест MNLP трех аналогичных композиций показан следующим образом:

Серия №	PGA2180719	PGA2190719	PGA0450717	PGA0470717	PGA1601018
Способ	R-1 (референсный пример)	R-2 (референсный пример)	R-3 (референсный пример)	WE-1 (Рабочий пример настоящего изобретения)	WE-2 (Рабочий пример настоящего изобретения)
Соединение	Г	Г	Г	Г	Г
Прегабалин (микроенизов анный*,	2,5000*	5,0000**	15,0000*	15,0000*	5,0000*

измельченный **)					
Лецитин (Липоид Р 75) * Соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин)	0,5000	0,5000	0,5000*	0,5000*	1,0000
Децилолеат/K ollicream DO (Колликрем 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
Количество	0	0	0	5	5

НРН липидной фазы					
Условия проведения теста на порог отдергивания лапы					
Прегабалин	2,5 %	5 %	15 %	15 %	5 %
Площадь (на лапе с MPNL)	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²
Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)	50 мкл	20 мкл	50 мкл	50 мкл	20 мкл
Количество группы (n)	6	7	5	6	6

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

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

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) авторы изобретения разработали способ исследования композиций по

настоящему изобретению. Таким образом, авторы изобретения исследовали композиции согласно настоящему изобретению также с другой моделью для измерения облегчения периферической невропатической боли. А именно, авторы изобретения провели исследования на крысах с использованием модели хронической компрессии (CCI). Через три недели после повреждения нерва у крыс оценивали порог механического отдергивания задней лапы. Порог отдергивания 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 невропатической боли. Использование 5 мг геля 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 детектироваться очень быстро, в пределах 30 минут, например, также при использовании модели MPNL. Исследовали абсорбцию композиций PGA 1601018, содержащей 5 % прегабалина, и PGA 1591018, содержащей 10 % прегабалина. Это указывает на то, 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 один час 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 часа 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 с помощью гомогенизатора НРН, ни референсные композиции не содержали липосом. Первое ожидание авторов изобретения заключалось в том, что при использовании лецитина должна была сформироваться липосомальная структура, которая должна была вызывать хорошие абсорбционные свойства и длительный обезболивающий эффект. Напротив, ни

композиции согласно настоящему изобретению, гомогенизированные с помощью гомогенизатора НРН, ни композиции, гомогенизированные в обычном смесительном оборудовании, не показали липосомальную структуру, при наблюдении с помощью электронного микроскопа. Кроме того, не было существенной разницы между различными композициями в этих тестах. PGA0450717 и PGA0470717 были протестированы с помощью просвечивающей электронной микроскопии замороженного перелома (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 микрометров (фиг. 7).

Впоследствии авторы изобретения протестировали композиции по изобретению PGA0450717 и PGA0470717 методом SAXS (малоугловое рассеяние рентгеновских лучей). Этот метод используется для количественной оценки различий наноразмерной электронной плотности в образце. Измеренные кривые SAXS гелевых композиций PGA0450717 и PG0470717 и их подобранные модельные функции показаны на фиг. 9. Кривые SAXS образцов PGA0450717 и PGA0470717 не показывают никаких пиков в наблюдаемом q -диапазоне, которые указывали бы на регулярную периодическую структуру в наномасштабе. Единственная особенность, которая появляется, находится в диапазоне $0,7 \text{ нм}^{-1} < q < 3 \text{ нм}^{-1}$: увеличение интенсивности, отличное от монотонно затухающей базовой линии. Базовая линия может быть интерпретирована с использованием закона Порода, хорошо известной характеристики малоуглового рассеяния (Porod 1951). Согласно этому, хвостовая часть кривых рассеяния трехмерных объектов с гладкими поверхностями (например, наночастиц) следует степенной функции - 4 степени. Однако это поведение не ограничивается почти сферическими частицами. Несколько других систем демонстрируют степенное рассеяние с различными степенями (Schmidt 1991). Таким образом, авторы изобретения учитывают вклад компонентов, больших, чем то, что может быть разрешено в SAXS (например, кристаллиты прегабалина, см. вышеупомянутые изображения FF-TEM на фиг. 7), используя степенную базовую линию, удлинённую константой, которая является общей особенностью рассеяния низкомолекулярных растворителей (например, воды).

$$I_{\text{фон}}(q) = Aq^{-\alpha} + C$$

В первом приближении мицеллы можно рассматривать как ансамбль сфер с узким распределением размеров с однородной электронной плотностью внутри них. Интенсивность их рассеяния можно рассчитать следующим образом:

$$I_{\text{мицеллы}}(q) = \int_0^{\infty} P(r, R_0, dR) I_{\text{сфера}}(q, r) dr$$

где $I_{\text{сфера}}(q, r)$ представляет собой интенсивность рассеяния сферы однородной электронной плотности с радиусом r и объемом V ,

где $I_{\text{сфера}}(q, r)$ представляет собой интенсивность рассеяния одиночной сферы однородной электронной плотности с радиусом r и объемом V , а функцией распределения по размерам $P(r, R_0, dR)$ считается функция Гаусса с ожидаемым значением R_0 и половинной шириной dR .

Данные, согласующиеся с графиками рассеяния для мицеллярных образцов, показаны в таблице ниже.

Образец	PGA0450717	PG0470717
Коэффициент масштабирования степенной функции фона (A)	$0,003 \pm 0,001$	$0,004 \pm 0,002$
Экспонента степенной функции фона (α)	$2,990 \pm 0,328$	$2,813 \pm 0,338$
Константа фона (C; $\text{см}^{-1}\text{ср}^{-1}$)	0,020	0,020
Поправочный коэффициент вклада рассеяния мицелл ($I_0 \times 100$; $\text{см}^{-1}\text{ср}^{-1}$)	$0,028 \pm 0,004$	$0,021 \pm 0,005$
Средний радиус мицелл (R_0 ; нм)	$2,001 \pm 0,266$	$2,067 \pm 0,433$
Параметр распределения среднего радиуса мицелл (dR ; нм)	$0,423 \pm 0,122$	$0,470 \pm 0,161$

Параметры, связанные с размером и формой, как мицеллярной части (R_0, dR), так и кристаллической части (экспонента α) хорошо согласуются между двумя образцами в пределах экспериментальной неопределенности, поэтому можно сравнить относительные массовые параметры композиции (I_0 и A). Вклад рассеяния мицелл, относительная масса которых по отношению к степенной функции фона, параметр I_0 меньше в случае образца PGA0470717, т.е. образец содержит меньше мицелл. Все другие параметры, особенно ожидаемое значение 2 нм, характеризующее распределение мицелл по размерам и полуширину, близкую к 0,45 нм, хорошо согласуются для двух образцов.

Авторы изобретения изучили дополнительные образцы с помощью SAXS и обнаружили, что когда поправочный коэффициент вклада рассеяния мицеллы (I_0) меньше $2,2 \times 10^{-4}$, композиция проявляет более длительный и сильный эффект следующим образом:

Серия №	PGA0470717 (PGA0591017)	PGA0601017	PGA0611017	PGA1510918	PGA1520918

Тип способа:	WE-1	WE-1	WE-1	WE-3	WE-3
Прегабалин	15 %	12 %	10 %	10 %	37,5 %
Поправочный коэффициент вклада рассеяния мицелл (I_0) $\times 100$; ($\text{см}^{-1}\text{ср}^{-1}$)	$0,018 \pm 0,001$ ($0,015 \pm 0,001$)	$0,014 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,001$	$0,010 \pm 0,001$	$0,010 \pm 0,001$
n (количество НРН липидной фазы)	5	5	5	125	5

Эти данные свидетельствуют о том, что причина длительного и сильного эффекта композиций по настоящему изобретению может быть основана на том факте, что гомогенизация фосфолипидов под высоким давлением ингибирует образование мицелл, поэтому значительная часть этих молекул диспергирована в матрице. Другими словами, гомогенизация под высоким давлением разрушает мицеллы, которые обычно образуются в водной фазе, частично или полностью. Согласно эксперименту авторов изобретения полученная структура (которая может быть образована, например, путем гомогенизации под высоким давлением) является стабильной. Значение (I_0) в композициях по настоящему изобретению составляет от 0 до $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно от $0,00001$ до $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно от $0,00003$ до $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно от $0,00005$ до $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$. Она также может быть охарактеризована тем, что значение (I_0) в композициях согласно изобретению составляет от 0 до $0,00019 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно от $0,00001$ до $0,00017 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно от $0,00003$ до $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1} \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно от $0,00005$ до $0,00015 \pm 0,00004 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

Авторы изобретения также изучили влияние количества процессов гомогенизации НРН. Неожиданно было обнаружено, что одна гомогенизация НРН приводит к более длительному обезболивающему эффекту сравнению с референсными продуктами, которые не были гомогенизированы с помощью гомогенизатора НРН. Эффекты, по-видимому, усиливаются после трех или более гомогенизаций НРН

Серия №	PGA0980418	PGA0990418	PGA1000418	PGA1040418	PGA1510918
Тип способа	WE-1	WE-1	WE-1	WE-1	WE-3
Прегабалин (микроенизированный)	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
Условия проведения теста на порог отдергивания лапы					
Прегабалин %	15 %	15 %	15 %	15 %	10 %
Площадь (на лапе с MPNL)	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²
Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл
Количество группы (n)	6	7	7	6	7

На фиг. 2 можно увидеть 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 обезболивающий эффект может быть достигнут с композициями, содержащими прегабалин в очень большом диапазоне от 3 до 37,5 %. Предпочтительно диапазон содержания прегабалина составляет от 3 до 15 %, более предпочтительно от 3 до 10 %, наиболее предпочтительно от 5 до 10 %.

Серия №	PGA1591018	PGA16010	PGA13707	PGA14507	PGA14607	PGA15209
		18	18	18	18	18
Тип способа	WE-2	WE-2	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3
Прегабалин (микроенизированн ый)	10,0000	5,0000	15,0000	10,0000	5,0000	37,5000
Фосфолипид	1,0000	1,0000	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500

(лецитин)						
Децилолеат/Kollicre am 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
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы	5	5	5	5	5	5
Условия проведения теста на порог отдергивания лапы						
Прегабалин %	10 %	5 %	15 %	10%	5 %	37,5 %
Площадь (на лапе с MPNL)	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²	2 см ²
Количество композиции [мкл] (на лапе с MPNL)	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл
Количество группы (n)	6	6	7	7	8	6

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 высоким обезболивающим эффектом через 30 минут, который остается на высоком уровне в течение по меньшей мере 5 часов. Эффект композиции, содержащей 5 % прегабалина, развивался медленнее. Через час эта композиция оказывает сильный эффект, который длится по меньшей мере пять часов. При сравнении композиций PGA1591018 и PGA1601018 модификация других ингредиентов может способствовать быстрой абсорбции. Эти композиции имеют аналогично быстрое начало эффекта в пределах 30 минут, и эффект также длится по меньшей мере пять часов. 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 при содержании прегабалина в широком диапазоне концентраций.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения способ включает не только гомогенизацию липидной фазы с помощью гомогенизатора НРН, но и водной суспензии прегабалина. Затем липидную фазу и гомогенизированную НРН водную дисперсию гомогенизируют, 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 вспомогательные агенты и гомогенизирована вместе с помощью гомогенизатора НРН от 1 до 125 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, более предпочтительно от 3 до 5 раз.

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

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 вспомогательные агенты и гомогенизирована с помощью гомогенизатора НРН от 1 до 125 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, более предпочтительно от 3 до 5 раз. В частности, способ может быть осуществлен следующим образом: в десятикратном количестве очищенной воды карбопол 980 набухает, затем рН 7,0 регулируют путем добавления водного раствора аммиака. Затем в десятикратном количестве очищенной воды лецитин (например, липоид Р 75) набухает при 25-40 °С, затем необязательно к смеси добавляют дополнительные вспомогательные агенты, такие как изопропиловый спирт и DL-альфа-токоферол, и гомогенизируют с водной дисперсией прегабалина. Затем полученную таким образом смесь смешивают с предварительно полученной гелевой фазой и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН от 1 до 125 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, более предпочтительно от 3 до 5 раз. При необходимости в композицию добавляют дополнительные вспомогательные агенты, такие как кокосовое масло, децилолеат, ЭДТА и бензиловый спирт. При необходимости в конце добавляют дополнительный модификатор реологии.

Кроме того, авторы неожиданно обнаружили, что в случае, когда липидную фазу и затем всю смесь с прегабалином также гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления, полученный таким образом продукт имеет еще более сильный и длительный эффект по сравнению с соединениями, в которых липидную фазу гомогенизировали с помощью гомогенизатора высокого давления:

Серия №	PGA1601018	PGA2150619	PGA2211119*
Тип способа	WE-2	WE-4	WE-4
Прегабалин	5,0000 (микроенизированный)	5,0000 (измельченный)	5,0000 (микроенизированный)
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 аммиака (25 мас.% водный)	0,2940	0,3136	0,3136
Все ингредиенты	30,1715	23,7161	23,7161
Очищенная вода	69,8285	76,2839	76,2839
Всего	100,00	100,00	100,00
количество НРН липидной фазы	5	5	5
количество НРН другой композиции	0	+3	+3
Условия проведения теста на порог отдергивания лапы			
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 группы (n)	6	6	6

Сравнивая обезболивающие эффекты композиции PGA1601018 (способ WE-2, результаты на фиг. 3), в которой 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 модификатора реологии, была гомогенизирована 5 раз, авторы обнаружили, что эффект был сильнее через 30 минут, и через пять часов разница между интенсивностью стимула между интактной 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 эффектом. В ходе разработки авторы изобретения сравнили эффекты 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 увеличивает эффект композиции. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемый прегабалин является микронизированным.

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 от 20 до 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 размера частиц, меньше которого имеет 90 % частиц тестируемого вещества, которое может быть установлено с помощью определения размера частиц с помощью лазерной дифракции. 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 обезболивающим эффектом, чем 5 часов, что было целью изобретения. Например, авторы изобретения обнаружили, что PGA2211119 обладает значительным обезболивающим эффектом даже через 8 часов (фиг. 5).

При разработке композиции прегабалина для местного применения было предложено исследовать не только эффект обработки целевой области, т.е. снижение механической гиперчувствительности в невропатической области, но и системную эффективность/эффект. Эти исследования также проводили на мышинной модели невропатии. Обработки в этих экспериментах проводили не на лапе с невропатией, а дальше от другой (левой) задней лапы или бритой верхней части спины, вблизи шеи мышей. В каждом случае крем наносили массирующими движениями в течение 1 минуты 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 экспериментам авторов изобретения, 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 обезболивающим эффектом в течение 5 или даже 8 часов (фиг. 5). В случае, когда на верхнюю часть спины, вблизи шеи мыши на поверхность 2 см² наносили в 2,5 раза большую экспериментальную дозу композиции прегабалина 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 обезболивающий эффект. Кроме того, даже если в 2,5 раза большую терапевтическую дозу наносят на поверхность площадью 6 см^2 на верхней части спины мыши вблизи области шеи, которая составляет значительную часть всей поверхности тела мыши, значительного эффекта не наблюдается (см. фиг. 6).

Таким образом, композиции по настоящему изобретению эффективны при лечении невропатической боли. Согласно экспериментам авторов изобретения на крысах Вистар массой 280-300 г, крысам, перенесшим операцию CCI, вводили около 16,6 мг/кг прегабалина, который показал невропатическую плантарную чувствительность на площади поверхности 4 см^2 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 часов, то есть даже через пять часов обезболивающий эффект композиции является значительным. Также возможно нанесение количества 33,3 мг 15% PGA0470717, или 50,0 мг 10% PGA2330320, или 100,0 мг 5% PGA1601018 композиции по настоящему изобретению на площадь 4 см^2 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 часов, 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, кроме уменьшения невропатической боли.

Таким образом, композиции по настоящему изобретению обладают длительным обезболивающим эффектом при местном применении 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 невропатии, каузалгии, авульсии плечевого сплетения, затылочной невралгии, симпатической рефлекторной дистрофии, фибромиалгии, подагры, фантомной боли в конечностях, боли в ягодице и других форм невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов,

предпочтительно для лечения невропатии, диабетической невропатии, 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, должен быть смешан и гомогенизирован с растворителем с использованием гомогенизатора НРН или оборудования, которое может обеспечить аналогичные условия. В теории авторов изобретения высокие усилия сдвига или что-то, связанное с мощным движением жидкости, содержащей фосфолипид, модифицирует фосфолипидную структуру в смеси таким образом, что новая структура является стабильной в течение длительного времени и приводит к хорошей абсорбции прегабалина и длительному периоду обезболивающего эффекта, даже когда прегабалин диспергирован в композиции.

Похоже, что гомогенизация НРН фосфолипида в присутствии растворителя значительно уменьшает количество мицелл фосфолипидов в смеси. Фосфолипиды должны быть диспергированы в смеси после обработки НРН. Удивительно, но эта структура поддерживается впоследствии в течение длительного времени.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения композиции для местного применения могут быть охарактеризованы путем измерения SAXS. А именно, диаграмма композиций по настоящему изобретению, которые имеют более длительный и сильный эффект, полученный гомогенизацией НРН фосфолипида, показывает, что количество фосфолипидных мицелл в этой композиции уменьшается по сравнению с композициями, гомогенизированными только путем перемешивания, перемешивания с высоким усилием сдвига или измельчения в шаровой мельнице. Разница может быть измерена с помощью поправочного коэффициента вклада мицелл подобранной функции кривой измерения.

С другой точки зрения, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим прегабалин, характеризующимся тем, что композиция содержит фосфолипид в диспергированной форме, при этом поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$. (Определение поправочного коэффициента вклада мицелл (I_0) описано выше и обсуждается, в частности, в экспериментальном разделе).

Фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая прегабалин в диспергированной форме, содержит фосфолипид также в диспергированной форме в композиции, где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, может содержать более 2,5 мас.% прегабалина и от 0,1 до 5 мас.% фосфолипида.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция для местного применения, имеющая поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равный $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равный $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, может содержать от 2,5 до 40 мас. % прегабалина, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина, а также содержит от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5, наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас.% фосфолипида.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция для местного применения, имеющая поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равный $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равный $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, является полутвердой, предпочтительно представляет собой гель, крем или гель-крем, более предпочтительно гель-крем, и может содержать также дополнительные вспомогательные агенты, такие как растворитель, вещество, способствующее проникновению, смягчающее средство, модификатор реологии, регулятор pH и консервант или их смесь. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения количество используемых растворителей составляет от 40 до 90 мас.%, предпочтительно от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно от 75 до 85 мас.%, количество смягчающих средств составляет от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.%, количество веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, составляет от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.%, количество модификатора реологии составляет от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1

до 20 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 5 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может содержать следующие вспомогательные агенты:

в качестве фосфолипидов, например, природные или синтетические фосфолипиды. В качестве фосфолипидов фосфатидную кислоту (фосфатидат), фосфатидилэтаноламин (цефалин), фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфоинозитиды, такие как фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитол фосфат, фосфатидилинозитол бисфосфат, фосфатидилинозитол трисфосфат, церамид фосфорилхолин, церамид фосфорилэтаноламин, 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.

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 средства предпочтительно 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, кремниевые соединения, жирные кислоты, производные минеральных масел, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот децилолеат, в качестве растительного масла кокосовое масло.

В качестве вещества, способствующего проникновению, помимо фосфолипида, используют, например, DL-альфа-токоферол, диметилсульфоксид диэтилсебацинат, гликофуrol, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, лауриновая кислота, линолевая кислота, метилпирролидон, миристиновая кислота, олеиновая кислота, олеиловый спирт, пальмитиновая кислота*, полиоксиэтилен алкиловые простые эфиры, полиоксиглицериды i.: каприлокапроил полиоксиглицериды, ii.: лауроил полиоксиглицериды, полиоксиглицериды, такие как линолеоил полиоксиглицериды, полиоксиглицериды, такие как олеоил полиоксиглицериды, полиоксиглицериды, такие как стеароил полиоксиглицериды, пропиленгликоль монолаурат, сквалан, тимол, трикаприлин,

камфора рацемическая, ментол, цетилдеcanoат, цетил лаурат, цетил меристат, цетилмиристолеат, цетил олеат, цетил пальмитат, цетилпальмитолеат, цетилстеарат, или смесь дополнительных веществ, способствующих проникновению.

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

В качестве модификатора реологии может быть использован полоксамер, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксиалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлоза, и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, наиболее предпочтительно карбомеры, в качестве регулятора pH может быть использован предпочтительно регулятор 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 аммиака.

Не ограничиваясь теорией, усилия сдвига с точки зрения мощного движения жидкости, содержащей фосфолипид, модифицирует фосфолипидную структуру в смеси таким образом, что новая структура является стабильной в течение длительного времени и приводит к хорошей абсорбции прегабалина и длительному периоду обезболивающего эффекта, даже когда прегабалин диспергирован в композиции. Согласно теории авторов изобретения, количество мицелл значительно уменьшается из-за действия высоких усилий 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 с помощью гомогенизатора высокого давления, и где прегабалин находится в диспергированной форме. Согласно настоящему изобретению фосфолипиды могут быть гомогенизированы с помощью гомогенизатора НРН на любой стадии способа. Прегабалин может быть добавлен на любой стадии согласно 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

- фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления и прегабалин примешивают к композиции, или

- фосфолипид, растворитель и прегабалин смешивают и полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления, где

полученная таким образом композиция содержит прегабалин в диспергированной 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 вспомогательные агенты, 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, гомогенизировать фосфолипид можно в присутствии или в отсутствие прегабалина или любых других вспомогательных агентов. Сущность заключается в том, что к концу способа фосфолипид по меньшей мере в присутствии растворителя и по меньшей мере один раз, предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз должен быть обработан НРН или оборудованием, имеющим аналогичный эффект.

В предпочтительном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит дополнительный модификатор реологии. Другими словами, из композиции по настоящему изобретению может быть получен гель, крем или гель-крем путем добавления в композицию модификатора реологии.

В предпочтительном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит дополнительный модификатор реологии. Другими словами, из композиции по настоящему изобретению может быть получен гель, крем или гель-крем путем добавления в композицию модификатора реологии.

Цель добавления модификатора реологии заключается в том, что крем, гель или гель-крем можно вводить местно в виде жидкости. Кроме того, композиция содержит диспергированный прегабалин, и дисперсия более легко стабилизируется в композиции, содержащей модификатор реологии, такой как полоксамер, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксилалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу, и растительные камеди, предпочтительно ксантановую камедь

или гуаровую камедь, наиболее предпочтительно карбомеры. Если гелевую фазу добавляют к композиции перед процессом гомогенизации НРН, может потребоваться добавить дополнительный модификатор реологии для повторного формирования геля, крема или гель-крема композиции, поскольку высокие усилия сдвига могут разрушить форму геля, крема или гель-крема.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид, которая содержит прегабалин и фосфолипид в диспергированной форме в композиции, где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения способ может быть осуществлен таким образом, что смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют и

- гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют модификатор реологии и необязательно другие вспомогательные агенты и гомогенизируют, или

- добавляют модификатор реологии, и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные агенты, и полученную таким образом смесь гомогенизируют, полученная таким образом композиция содержит прегабалин и фосфолипид в диспергированной форме в смеси, и в которой поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

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

- смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем добавляют модификатор реологии и к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, или

- смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, затем добавляют модификатор реологии, или

- смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, и

полученную таким образом смесь добавляют к смеси прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов, причем смесь, содержащую прегабалин, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН отдельно, затем, если необходимо, добавляют модификатор реологии, или

- смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем добавляют модификатор реологии, или

- смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем, если необходимо, добавляют дополнительный модификатор реологии или вспомогательные агенты.

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

- затем гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют модификатор реологии и необязательно другие вспомогательные агенты и гомогенизируют, или

- добавляют модификатор реологии, и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные агенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют, полученная таким образом композиция содержит прегабалин и фосфолипид в диспергированной форме в композиции, и в которой поправочный

коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения композиции, содержащей прегабалин и фосфолипид в диспергированной форме, где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, в которой смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов является гомогенизированной, и

- гомогенизирована с помощью гомогенизатора НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют модификатор реологии и необязательно другие вспомогательные агенты и гомогенизируют, или

- добавляют модификатор реологии, и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные агенты 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 вспомогательные агенты, гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления по меньшей мере 1 раз, предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 вспомогательных агентов, где гомогенизацию под высоким давлением проводят по меньшей мере 1 раз, предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом согласно настоящему изобретению, содержит более 2,5 мас.% прегабалина и от 0,1 до 5 мас.% фосфолипида, гомогенизированного при высоком давлении, и прегабалин находится в диспергированной 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 от 2,5 до 40 мас.%, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина и от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас.% фосфолипида, где прегабалин находится в диспергированной форме.

Таким образом, в способе к композиции добавляют более 2,5 мас.% прегабалина и добавляют от 0,1 до 5 мас.% фосфолипида и гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения из полученной таким образом смеси получают гель, крем или гель-крем.

Таким образом, предпочтительным образом композиция согласно настоящему изобретению может быть получена таким образом, что смесь фосфолипида и воды гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления, затем к смеси добавляют прегабалин и по меньшей мере один или более вспомогательных агентов и гомогенизируют, и указанная композиция содержит от 2,5 до 40 мас.% прегабалина, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина, а также содержит от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 1,5, наиболее предпочтительно от 0,8 до 1,2 мас.% фосфолипида, и при этом фосфолипид и прегабалин находятся в диспергированной форме, и где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше или равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, еще более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

В другом аспекте композиция для местного применения согласно настоящему изобретению, содержащая прегабалин и фосфолипид, имеющая поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше или равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, может быть получена таким образом, что смесь фосфолипида и воды гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления, затем прегабалин и по меньшей мере один или более вспомогательных агентов добавляют к смеси и гомогенизируют, и композиция содержит от 2,5 до 40 мас.% прегабалина, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина, а также содержит от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 1,5, наиболее

предпочтительно от 0,8 до 1,2 мас.% фосфолипида, и при этом фосфолипид и прегабалин находятся в диспергированной форме.

Более конкретно, способ согласно настоящему изобретению осуществляют таким образом, что добавляют от 2,5 до 40 мас.%, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина и от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас.% фосфолипида и гомогенизируют с помощью оборудования НРН. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения из полученной таким образом смеси получают форму геля, крема или гель-крема.

Как упоминалось выше, фармацевтическая композиция для местного применения, получаемая способом согласно настоящему изобретению, может содержать дополнительные вспомогательные агенты, например, могут быть использованы от 40 до 90 мас.%, предпочтительно от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно от 75 до 85 мас.% растворителя, от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.% смягчающего средства, от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, более предпочтительно от 3 до 10 мас.% вещества, способствующего проникновению, от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 0 до 5 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,5 мас.% модификатора реологии или их смесь.

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

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 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 средства витамины А, D и Е, 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 минеральных масел, воски или их смесь, наиболее предпочтительно в качестве сложного эфира жирных кислот цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов октилдодеканол, в качестве производного жирных кислот децилолеат, в качестве растительного масла кокосовое масло,

в качестве вещества, способствующего проникновению, помимо фосфолипида, C₂-C₄ спирты, DL-альфа-токоферол или их смесь,

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

в качестве модификатора реологии поллоксамер, полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно карбомер 980, гидроксилкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксизтилцеллюлоза, и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, карбомеры,

в качестве регулятора рН предпочтительно регулятор 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 аммиака.

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 смесм воды и изопропанола, и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии,

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 pH гелевой фазы регулируют с помощью регулятора pH, если необходимо, предпочтительно водного раствора аммония, затем к полученной таким образом смеси примешивают прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а), предпочтительно Децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, и гомогенизируют, 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 вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканолом, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем в полученную таким образом смесь примешивают прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а), предпочтительно Децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии, 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 pH гелевой фазы при необходимости регулируют с помощью регулятора pH, 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 вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканолом, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-

токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, и полученную таким образом смесь примешивают к

смеси прегабалина и растворителя, предпочтительно воды, и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно децилолеат, и консервантов, предпочтительно водного раствора ЭДТА, смесь которых была отдельно гомогенизирована с помощью гомогенизатора НРН от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии, 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, если необходимо, регулируют с помощью регулятора 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 вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканолоа, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а), предпочтительно Децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, добавляют к липидной фазе, затем

полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловая кислота), 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 pH гелевой фазы, если необходимо, регулируют с помощью регулятора pH, 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 вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии, предпочтительно полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловая кислота), 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 pH гелевой фазы, если необходимо, регулируют с помощью регулятора pH, предпочтительно водного раствора аммония, затем

к фосфолипидной фазе добавляют прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а), предпочтительно Децилолеат, и консерванты, предпочтительно водный раствор ЭДТА, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем, если необходимо, к смеси добавляют дополнительные модификатор реологии или

вспомогательные агенты.

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 смеси воды и изопропанола, и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловая кислота), 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, если необходимо, регулируют с помощью регулятора рН, предпочтительно водного раствора аммония, к полученной таким образом смеси добавляют модификатор реологии и необязательно другие вспомогательные агенты и гомогенизируют, или

- смесь фосфолипида, прегабалина и растворителя, предпочтительно воды или смеси воды и спирта, более предпочтительно смеси воды и этанола или изопропанола, наиболее предпочтительно смеси воды и изопропанола, и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а), предпочтительно октилдеканола, и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, предпочтительно DL-альфа-токоферола, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловая кислота), 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 pH гелевой фазы, если необходимо, регулируют с помощью регулятора pH, предпочтительно с помощью водного раствора аммония, и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора HPH предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления в диапазоне от 500 до 2000 бар, предпочтительно в диапазоне от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно в диапазоне от 1000 до 1500 бар, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные вещества и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

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

Процесс гомогенизации осуществляли с помощью гомогенизатора 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 образца, затем включали гомогенизатор. Как правило, используемое давление гомогенизации составляло от 1000 до 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 от 1 до 125 раз, как указано выше. В случае, когда смесь гомогенизируют несколько раз, может быть полезно провести предварительную гомогенизацию с использованием более низкого давления гомогенизации в диапазоне от 500 до 800 бар для первых двух стадий гомогенизации. Применяемое давление также зависит от геометрии устройства, и применяемое 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 в общем описана, например, в Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition, (© 2007 от Informa Healthcare USA, Inc.). Различные типы и рабочие параметры и применение гомогенизаторов высокого давления также полностью описаны в главе Homogenization and homogenizers (Гомогенизация и гомогенизаторы) на стр. 1996-2003 указанной Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition (© 2007 от Informa Healthcare USA, Inc.). Выбор, применение и оптимизация применения 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 усилием сдвига, а затем подачи полученной смеси обратно в смесительный резервуар, можно рассчитать по количеству перемешиваемой смеси, сколько времени потребуется 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 смешивающих свойств резервуара для хранения опыт с точки зрения процессов гомогенизации показывает, что в таком случае, именно потому, что уже гомогенизированный продукт смешивается с еще не гомогенизированным материалом, обычно требуется больше времени для полной гомогенизации, 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 от 20 до 200 мкм, более предпочтительно используемый прегабалин является микронизированным так, что имеет размер 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 то, 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 от 0 до 50 °C, предпочтительно от 20 до 45 °C, наиболее предпочтительно от 25 до 35 °C.

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, в 10-30-кратном, предпочтительно 1-20-кратном количестве воды относительно массы фосфолипида, и полученный таким образом набухший фосфолипид смешивают с другими вспомогательными агентами с образованием липидной фазы.

В предпочтительном варианте осуществления фосфолипид набухает в 5-25-, предпочтительно 10-20-кратном количестве относительно массы используемого фосфолипида при температуре от 25 до 40 °C, предпочтительно от 25 до 35 °C, затем полученную таким образом набухшую смесь используют в качестве фосфолипидной смеси. Процесс набухания занимает от 0,1 до 24 часов, предпочтительно от 0,3 до 3 часов. В предпочтительном варианте осуществления указанная смесь может быть непосредственно гомогенизирована с помощью гомогенизатора высокого давления или перед гомогенизацией высокого давления добавляют другие вспомогательные агенты, такие как смягчающие средства и вещество(-а), способствующее(-ие) проникновению, а затем гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления. Согласно дополнительному варианту осуществления полученную таким образом набухшую фосфолипидную смесь можно смешивать и гомогенизировать с другими вспомогательными агентами и прегабалином, и полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления. В соответствии с наиболее предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения набухшую фосфолипидную смесь гомогенизируют предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с помощью гомогенизатора НРН, затем добавляют к гелевой фазе, полученную таким образом смесь смешивают с водной дисперсией прегабалина, и полученную таким образом композицию гомогенизируют предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с помощью гомогенизатора НРН.

Аналогичным образом, предпочтительно гелевую фазу также получают путем набухания геля, затем набухшую таким образом гелевую фазу добавляют к композиции. Более конкретно, гелевую фазу получают путем набухания модификатора реологии, предпочтительно полоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров (полиакриловая кислота), 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 10-30-кратном, предпочтительно 1-20-кратном массовом количестве растворителя, предпочтительно воды, относительно массы модификатора реологии, и, если необходимо, рН гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН. Процесс набухания занимает от 6 до 24 часов, предпочтительно от 8 до 12 часов.

В предпочтительном варианте осуществления гелевую фазу получают путем набухания модификатора реологии в 5-25-, предпочтительно в 10-20-кратном количестве воды относительно массы используемого модификатора реологии. В качестве модификатора реологии используют полиэтиленгликоль, 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 регулятора рН. В случае применения карбомеров, наиболее предпочтительно карбомера 980, используют основной регулятор 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 аммиака. Согласно наиболее предпочтительному способу карбомер 980 набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды относительно массы карбомера при комнатной температуре в течение от 3 до 24 часов, предпочтительно от 3 до 12 часов, более предпочтительно от 5 до 8 часов, затем гелевую смесь нейтрализуют водным раствором аммиака при комнатной температуре. В случае применения растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди, указанная камедь набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды относительно массы растительной камеди, предпочтительно ксантановая камедь набухает при повышенной температуре от 40 до 100 °C, предпочтительно от 50 до 70 °C, более предпочтительно при 60 °C, затем полученную таким образом смесь охлаждают до комнатной температуры и гомогенизируют. В случае применения

гидроксиалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозы, указанная гидроксиалкилцеллюлоза набухает в десятикратной или двадцатикратной массе воды относительно массы гидроксиалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлоза набухает при повышенной температуре от 35 до 40 °C, при 37 °C, затем полученную таким образом смесь охлаждают до комнатной температуры (25 °C) и гомогенизируют. В случае применения полоксамера, предпочтительно полоксамера 407, указанный полоксамер набухает в воде, затем его выдерживают в холодильнике при температуре от 5 до 10 °C в течение 24 часов, 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 согласно настоящему изобретению 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 ягодице 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 также являются диспергированными. Диспергированный фосфолипид представляет собой эмульсию. Из композиции получают гель, крем или гель-крем путем добавления модификатора реологии. 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 обезболивающим эффектом, по меньшей мере 5 или 8 часов 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. Неожиданно эффект гомогенизации НРН сохраняется длительное время.

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

Композиция, полученная по настоящему изобретению, позволяет пациентам с невропатической болью достичь восьмичасового периода сна.

ФИГУРЫ:

Фигура 1: Диаграммы порога отдергивания лапы через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

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

PGA 2190719 (прегабалин 5 %, 20 мкл/правая лапа, значения средние $\pm$ S.E.M., n=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

PGA 0591017 (прегабалин 15 %, 50 мкл/правая ступня, среднее $\pm$ S.E.M.), обе ступни

Фигура 2: Диаграммы порога отдергивания лапы 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

PGA 1520918 (прегабалин 37,5 %, 20 мкл/правая ступня, среднее $\pm$ S.E.M.), обе

ступни

Фигура 3: Диаграммы порога отдергивания лапы 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 порога отдергивания лапы 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 порога отдергивания лапы через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

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

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

Фигура 5: Диаграммы порога отдергивания лапы через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

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

Фигура 6: Диаграммы порога отдергивания лапы 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 теста FTEM для PGA0470717 и PGA0450717

Фигура 8: Гомогенизатор высокого давления типа EmulsiFlex-C3.

Фигура 9: Диаграммы порога отдергивания лапы через 21 день после операции CCI у крыс (5 мг прегабалина/4 см² в 50 мкл 10% крема). Значения представляют собой среднее $\pm$ S.E.M., n=15, двусторонний критерий Бонферрони ****p<0,0001) (пример 3).

Фигура 10: Фигура результатов формалинового теста невропатической боли у крыс

Фигура 10/A: Средние значения $\pm$ S.E.M. итоговой оценки боли в баллах для композиции плацебо P-1 (PGA0440717), используемой в количестве 0,1 мл/лапу, и референсного геля R-3 (PGA0450717) в количестве 0,1 мл/лапу, за общее время теста и вторую фазу (от 16 до 45 мин) теста.

Фигура 10/B: Средние значения $\pm$ S.E.M. итоговой оценки боли в баллах для композиции плацебо P-2 (PGA0460717), используемой в количестве 0,1 мл/лапу, и референсного геля WE-1 (PGA0470717) в количестве 0,1 мл/лапу, за общее время теста и вторую фазу (от 16 до 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 час после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) с левой стороны) и (PGA 1591018 (WE-2) с правой стороны).

11/d.: Фотография поверхности кожи свиньи через 3 часа после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) с левой стороны) и (PGA 1591018 (WE-2) с правой стороны).

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

11/f.: Микроскопическое изображение (1:10) поверхности кожи свиньи через 2 часа после обработки гелем (PGA 1601018 (WE-2) с левой стороны) и (PGA 1591018 (WE-2) с правой стороны).

Фигура 12. Абсорбция крема прегабалина по сравнению с Neogramnon[®] 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, с левой стороны, колонка A), Neogramonon[®] (колонка B) и Mometasone Medimer[®] (колонка C)

12-III: Фотография поверхности кожи свиньи через час после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1671118, с левой стороны, колонка A), Neogramonon[®] (колонка B) и Mometasone Medimer[®] (колонка C)

12-IV: Фотография поверхности кожи свиньи через три часа после обработки гелем, содержащим 5 % прегабалина (PGA 1671118, с левой стороны, колонка A), Neogramonon[®] (колонка B) и Mometasone Medimer[®] (колонка C)

Фигура 13: Кривые SAXS образцов PGA0450717, PGA0470717 и кривые подобранных функций.

Фигура 14: Электронный гомогенизатор Stephan UMC 5, 15/A вид сверху, 15/B вид сверху со скребковым ножом и 15/C схематический чертеж.

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

Пример 1.

Мышиная модель невропатической боли

Животные

Эксперименты проводили на самцах мышей NMRI (Toxi-Coop Ltd). Начальная масса животных составляла от 25 до 35 г. Всех животных содержали в пластиковых клетках в стандартных лабораторных условиях (комнатная температура 24 ± 2 °C, 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 комнату для тестирования по меньшей мере за 1 час 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 хлоралгидратом (400 мг/кг внутривенно) кожу на медиальной поверхности правого голени мышей разрезали (в длину 0,5 см) для обнажения

медиального подошвенного нерва. После открытия нерва выполняли два лигирования на этом нерве нитью 5-0 (Seralon, SERAG-WIESSNER, Германия). Лигирования привязывали таким образом, чтобы быть плотно связанными с нервом, без их сдавливания. 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 ($12 \times 12 \times 15$ см) пластиковые клетки с решетчатым дном. Клетки были приподняты и подсвечивались снизу. После по меньшей мере 30-минутного периода привыкания основные пороги отдергивания лапы (PWT) оценивали на левой и правой задних лапах с использованием нитей фон Фрея (Touch-Test Sensory Evaluators, North Coast Medical Inc. USA). Вкратце, набор из 8 откалиброванных монопнитей, которые обеспечивают приблизительно логарифмическую шкалу фактической силы (размеры нитей 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 нити, которая требовалась для получения ответа с точки зрения отдергивания лапы. Сначала для определения исходного уровня проводили три измерения с использованием восходящих серий нитей, 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 (6, 7, 8 при более длительных экспериментах) часов после введения тестируемого материала.

Измеренный параметр

Размер нити фон Фрея, который индуцировал поведение отдергивания лапы. Порог отдергивания лапы представляет собой среднее значение индуцирующих поведение с точки зрения отдергивания размеров нити/момент 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). $P < 0,05$ считался значимым.

Пример 2.

Исследование системного эффекта композиций для местного применения,

используемых в мышинной модели невропатической боли

Метод:

Исследования авторов изобретения проводились на мышинной модели невропатии (согласно примеру 1), в которой невропатические симптомы вызывались хирургическим путем на правой задней лапе (лигирование медиального подошвенного нерва, MPNL). Механическая гиперчувствительность, характерная для невропатии, развилась в течение одной недели в результате проведения операции. Чувствительность прооперированной правой ступни увеличивается, что можно проверить с помощью нитей фон Фрея. Нити могут быть использованы для определения порога отдергивания лапы (PWT) на обеих задних лапах. После определения исходной чувствительности задних ступней авторы изобретения обработали выбранную область, левую лапу 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 ступней.

Пример 3.

Эффект местного применения крема прегабалина в отношении крысиной модели невропатии

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 невропатию 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 была сделана небольшая тупая диссекция 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 пороги механического отдергивания задней лапы. Порог отдергивания 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 левым и прооперированным правым PWT должна существовать разница не менее 20 г. Животные, демонстрирующие отсутствие существенной разницы между левым и прооперированным

правым PWT, были исключены из экспериментов.

Для оценки уменьшения гиперчувствительности, вызванной невропатической болью, индуцированной CCI, использовались различные дозы композиций прегабалина для местного применения.

Результаты:

Значительное снижение PWT (порог отдергивания лапы) измеряли после индуцированной CCI невропатии (исходное). После введения 50 мкл крема 10 % прегабалина (PGA2330320) не было обнаружено существенных различий между интактными и поврежденными лапами.

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

Данные для фиг. 9: Пороги отдергивания лапы через 21 день после операции CCI у крыс (5 мг прегабалина/4 см², 50 мкл 10% крема), среднее $\pm$ SEM, n = 15 для обеих ступней (двухфакторный ANOVA, критерий Бонферрони * p < 0,05, **** p < 0,0001)

PGA2330320	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с проведенной операцией CCI	Лапа с проведенной операцией CCI	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. Он обладает местным эффектом).

Пример 4

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

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 отдыха (5 минут) животное испытывает вторую сильную боль из-за воспаления в ноге, которое может занять до 1-1,5 часов. Тест был разработан для тестирования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в которых НПВП в основном ингибируют вторую фазу, но тест также продемонстрировал тестирование лекарственных средств для лечения невропатической 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 Вистар массой 240-300 г.

Эксперимент:

На правую заднюю лапу животных наносили 0,1 мл тестируемой композиции, и ступни животных обматывали 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 минут Folpack с лап удаляли и крыс возвращали в мерный цилиндр. Еще через 5 минут 0,05 мл 1% раствора формалина вводили подкожно в подошвенную поверхность обработанных (правых задних) лап.

Авторы изобретения начали наблюдать за болезненным поведением животных сразу и каждую минуту в течение 45 минут. Для каждой минуты 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 ступню, в которую осуществляли инъекцию, просто расслабляет ступню, удерживает вес на противоположной стороне конечности при движении,

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

3 балла: лижет, кусает, встряхивает ступню, 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 минутами (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 композиции плацебо с композицией по настоящему изобретению, в котором липидную фазу подвергали перемешиванию НРН во время изготовления композиции:

Фиг. 10/В представляет собой графическое представление результатов экспериментов с композицией плацебо Р-2 (PGA0460717) и композицией 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 второй фазе, то есть композиция, содержащая 15 % прегабалина, значительно уменьшала боль в этой модели по сравнению с плацебо.

Это ясно показывает, что при лечении невропатической 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 с помощью гомогенизатора 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 композиции в экспресс-анализе для наблюдения за абсорбцией с поверхности кожи. Для тестирования использовали замороженную свиную кожу полной толщины *ex vivo*. Размороженные кусочки кожи помещали на бумажные полотенца, пропитанные раствором HBSS (сбалансированный соляной раствор Хэнка) 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 частиц прегабалина. На фиг. 11 представлены фотографии поверхности кожи свиньи до, непосредственно через один час после и через три часа после обработки. Через один час даже гель, содержащий 10 % прегабалина, казалось, 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[®].

Тестируемые композиции: 5 % прегабалина - 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). Композиция по настоящему изобретению (PGA1671118) «абсорбировалась» уже через 1 час, в то время как два других состава все еще были видны на коже свиньи через 3 часа. Через 3 часа 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: макс. 3 л/ч

мин. 10 мл

Макс. допустимое избыточное давление: 30,000 PSI (давление в фунтах на квадратный дюйм)/2000 бар

Макс. допустимое давление воздуха 125 PSI/0,9 МПа

Макс. допустимая рабочая температура: 70 °C

Стерилизация паром: 121 °C

Подача хладагента: теплообменник через гликоль, охлаждающий термостат, подключенный к крану холодной воды с помощью перистальтического насоса

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 от 500 до 1500 бар. После завершения гомогенизации образец помещали обратно в камеру для образцов для дополнительной гомогенизации, если это было необходимо. Гомогенизацию повторяли от 1 до 125 раз.

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

Пример 7.

Анализ размера частиц прегабалина

4.a. Описание метода оценки PSD (распределения размера частиц) 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

Снижение чувствительности: Предел: 1-8 %

X Автозапуск: Время стабилизации: 0 сек

X Фильтрация: Временная остановка: 10 сек

Дополнительный контроль: Давление воздуха: 0,5 бар изб.

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: Режим сохранения 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 минуты.

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 оценки 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

Снижение чувствительности: Предел: 1-8 %

X Автозапуск: Время стабилизации: 0 сек

X Фильтрация: Временная остановка: 10 сек

Дополнительный контроль: Давление воздуха: 3,0 бар изб.

Скорость подачи: 40 %

Конфигурация: Тип насадки Вентури: Высокотенергетический диспергатор Вентури

Тип лотка: X Лоток общего назначения

Зазор загрузочного бункера: сетка 4 мм

Используемая корзина: Нет

Используемый шариковый подшипник: Нет

Обработка данных: Модель: Общего назначения

Мелкий порошок: Нет

Дополнительные настройки: Режим сохранения 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 минуты.

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.

Пример 5.

Анализ размера частиц с помощью SAX

Рентгеновское рассеяние для структурных элементов в наноразмерном диапазоне находится в диапазоне малых углов (от 0° до около 10°). (Уравнение Брэгга устанавливает связь между большим межплоскостным расстоянием и малым углом рассеяния). Измерения SAXS проводились на приборе SAXS под названием CREDO Исследовательской группы по биологической нанохимии в Институте материалов и

химии окружающей среды Научно-исследовательского центра естественных наук Венгерской академии наук (Wacha, Varga, and Bóta 2014; Wacha 2015). Образцы обеспечивали слабое рассеяние из-за низкого контраста электронной плотности их компонентов и матрицы, поэтому необходимо было проводить измерения в течение нескольких часов по сравнению с обычным временем измерения, имеющего порядок минут, до достижения достаточного отношения сигнал-шум. Измерение образцов заняло время экспозиции более 23 часов.

Для измерения образцы загружали в боросиликатные капилляры с номинальным наружным диаметром 1,0 мм и толщиной стенки 0,01 мм и круглым поперечным сечением, которые затем герметизировали стеклянной пробкой и двухкомпонентной эпоксидной смолой для обеспечения их вакуумной защиты. Затем герметичные капилляры помещали в блок держателя образца прибора, температура которого поддерживалась на уровне 25 °C во время измерения. Измерения проводили на расстоянии образец-детектор 529,66 мм. В измерениях SAXS угловая зависимость интенсивности рассеяния выражается с использованием переменной рассеяния q (также известной как перенос импульса, определяемый как $q = 4\pi \sin \theta / \lambda$, где 2θ представляет собой угол рассеяния, $\lambda \approx 0,154$ нм представляет собой длину волны приложенного рентгеновского излучения Cu K α). Для калибровки q -шкалы, таким образом, расстояния от образца до детектора, использовался образец бегената серебра. Шкала интенсивности была откалибрована в абсолютные, независимые от прибора единицы дифференциальной эффективной площади рассеяния с использованием образца из стеклоуглерода, предварительно откалиброванного по интенсивности рассеяния воды (Orthaber, Bergmann и Glatter 2000). Измерения проводились с помощью программы «cct», написанной для устройства. Образцы измеряли при повторных экспозициях по 300 с каждая. После каждого воздействия изображение рассеяния обрабатывали и корректировали с помощью процедуры оценки данных в режиме онлайн, реализованной в программе измерения (с учетом инструментальных и внешних фоновых сигналов, самопоглощения и толщины образца, а также геометрических искажений, таких как разность пространственных углов для каждого пикселя детектора). Дефектные экспозиции отфильтровывали с помощью статистического анализа, и скорректированные изображения усредняли по каждому образцу. Окончательные диаграммы рассеяния усредняли по азимуту для получения кривых рассеяния. Полученные таким образом кривые SAXS оценивали в соответствии с математическим методом, описанным выше, и рассчитывали поправочный коэффициент вклада рассеяния мицелл $(I_0) \times 100; (\text{cm}^{-1} \text{cp}^{-1})$.

Orthaber, D., A. Bergmann, and O. Glatter. 2000. “SAXS Experiments on Absolute Scale

with Kratky Systems Using Water as a Secondary Standard.” *Journal of Applied Crystallography* 33 (2): 218–225.

Porod, G. 1951. “Die Röntgenkleinwinkelstreuung von Dichtgepackten Kolloiden Systemen. I. Teil.” *Colloid & Polymer Science* 124 (2): 83–114.

Schmidt, P.W. 1991. “Small-Angle Scattering Studies of Disordered, Porous and Fractal Systems.” *Journal of Applied Crystallography* 24 (5): 414–435.

Wacha, András. 2015. “Optimized Pinhole Geometry for Small-Angle Scattering.” *Journal of Applied Crystallography* 48 (6): 1843–48. <https://doi.org/10.1107/S1600576715018932>.

Wacha, András, Zoltán Varga, and Attila Bóta. 2014. “CREDO: A New General-Purpose Laboratory Instrument for Small-Angle X-Ray Scattering.” *Journal of Applied Crystallography* 47 (5): 1749–54. <https://doi.org/10.1107/S1600576714019918>.

Примеры получения:

Композиция плацебо Р-1 (PGA 0440717 - Простое смешанное плацебо)

(Препарат для местного применения без прегабалина)

Серия 2000 г

Композиция (100 г):

Серия №	PGA0440717
Способ	Р-1
Компоненты	[г]
Соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин)	1,0000
Децилолеат/Kollicream DO/	2,5000
Октилдеканол	5,0000
Изопропанол	10,0000
DL-альфа-токоферол	0,5000
ЭДТА	0,0050
Карбомер (980)	0,7500
Раствор аммиака (25 мас.% водный)	0,5880
Очищенная вода	79,6570
Всего	100,00
Обработка НРН липидной фазы	0

Способ получения композиции плацебо для местного применения

1: Получение гелевой фазы: В двадцатикратном количестве очищенной воды

карбопол 980 набухает, затем pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммиака.

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

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

Композиция плацебо Р-2 (серия № 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 с помощью гомогенизатора НРН, а затем смесь, гомогенизированную таким образом, добавляли к гелевой фазе.

Референсный пример R-1 (PGA2180719)

(Композиция для местного применения, содержащая 2,5 % прегабалина в растворенной форме).

Размер серии 2000 г

Состав композиции (100 г):

Серия №	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.% водный раствор)	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 карбопол 980 набухает, затем рН доводят до рН 7,0 путем добавления водного раствора аммиака.

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. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, а затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют кокосовое масло, Децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт именно в этом порядке.

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

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

Результаты мышинной модели невропатической боли:

Данные для фиг. 1: Данные порога отдергивания лапы в модели MPNL: эффект обработки 50 мкл PGA 2180719 (2,5% крем прегабалина, 50 мкл/правая лапа, средние значения $\pm$ S.E.M., n = 6), значения PWT для обеих лап

PGA2180719	Интактная лапа	Интактная лапа	лапа с MPNL	лапа с MPNL	мышь	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	P
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

Референсный пример R-2 (PGA2190719)

(Композиция для местного применения, содержащая 5 % прегабалина в диспергированной форме.).

Размер серии 2000 г

Состав композиции (100 г):

Серия №	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.% водный раствор)	0,3136
Очищенная вода	76,2839
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 аммиака.

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. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, а затем гомогенизируют.

4. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют кокосовое масло, 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 с помощью коллоидной мельницы 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 невропатической боли:

Данные для фиг. 1: Данные порога отдергивания лапы в модели MPNL: эффект обработки 20 мкл PGA 2190719 (5% крем прегабалина, 20 мкл/правая лапа, средние значения $\pm$ S.E.M., n = 7), значения PWT для обеих лап

PGA2190719	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	мышь	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

Референсный пример R-3 (PGA0450717)

(Композиция для местного применения, содержащая 15 % прегабалина в диспергированной форме)

Размер серии 2000 г

Состав композиции (100 г):

Серия №	PGA0450717
Способ	R-3
Компонент	г
Прегабалин (измельченный)	15,0000
Соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин)	0,5000
Децилолеат/Kollicream 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.% водный раствор)	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 pH доводят до pH 7,0 путем добавления водного раствора аммиака.

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. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, 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 с помощью коллоидной мельницы 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).

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 скребка 20 об/мин.

Результаты мышинной модели невропатической боли:

Данные для фиг. 1: Данные порога отдергивания лапы в модели MPNL: эффект обработки 50 мкл PGA 0450717 (15% крем прегабалина, 50 мкл/правая лапа, средние значения $\pm$ S.E.M., n = 5), значения PWT для обеих лап

PGA0450717	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя
------------	----------------	----------------	-------------	-------------	------------------	---------------------

						лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

Рабочие примеры

WE-1 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

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

2. Получение липидной фазы:

В двадцатикратном количестве очищенной воды соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин) набухает при 25-40 °C, 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 с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °C. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °C, и, если необходимо, выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

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

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют Децилолеат и водный раствор ЭДТА именно в этом порядке.

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

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

Композиции, полученные согласно способу WE-1:

Серия №	PGA0980 418*	PGA1000 418*	PGA104041 8*	PGA0470717 (PGA0591017) (PGA0651117) (PGA0661117) 9x (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/Kolli cream DO/	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Октилдодеканол	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
ЭДТА	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Карбомеры (980)	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750	0,3750
Раствор аммония (25 мас.% водный раствор)	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940	0,2940
Очищенная вода	74,8285	74,8285	74,8285	74,8285	74,8285
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Поправочный коэффициент вклада рассеяния мицелл (I_0) $\times 100$; ($\text{см}^{-1}\text{ср}^{-1}$)				0,018 $\pm$ 0,001 (0,015 $\pm$ 0,001)	0,021 $\pm$ 0,002 (н/д)
n количество НРН липидной фазы	1	4	9	5 или 9	3

Фосфолипид: Соевый лецитин (обезжиренный соевый лецитин), # лецитин (липоид Р 75, липоид S 75),

(Параллельные серии находятся в одной колонке. Обычно перспективные серии воспроизводили больше раз для получения дополнительных образцов для аналитических

целей и для экспериментов *in vivo*. Обычно параллельные серии имеют идентичные свойства).

Результаты мышинной модели невропатической боли:

Данные для фиг. 1: Данные порога отдергивания лапы в модели MPNL:

Эффект обработки 50 мкл PGA 0470717 (15% крем прегабалина, 50 мкл/правая лапа, среднее $\pm$ S.E.M., n = 6), значения PWT для обеих ступней

PGA0470717	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
исходное	0,645	0,083	0,045	0,012	6	*
+ 30 мин	0,650	0,050	0,381	0,140	6	n.s.
+ 1 ч	0,800	0,089	0,967	0,033	6	n.s.
+ 3 ч	0,817	0,083	0,800	0,126	6	n.s.
+ 5 ч	0,813	0,125	0,769	0,154	6	n.s.

n.s. : незначимо; *: $p < 0,05$

Данные для фиг. 1:

PGA0591017	Интактная лапа	Интактная лапа	Количество мышей	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	N	Среднее	SEM	N	p
исходное	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 фиг. 2: Данные порога отдергивания лапы в модели MPNL:

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

PGA0980418	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	N	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

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

PGA0990418	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

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

PGA1000418	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	P
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

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

PGA1040418	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с	Лапа с	Количество	разница
------------	----------------	----------------	--------	--------	------------	---------

	лапа	лапа	MPNL	MPNL	мышей	между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

WE-2 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

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

2. Получение липоидной фазы:

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

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют $n=5$ раз с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление составляло от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °C. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °C, и, если необходимо, выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, а затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют кокосовое масло, Децилолеат, водный раствор ЭДТА и бензиловый спирт именно в этом порядке.

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

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

Композиции, полученные согласно способу WE-2:

Серия №	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.% водный раствор)	0,2940	0,2940	0,2940
Очищенная вода	64,8285	69,8285	71,7285
Всего	100,00	100,00	100,00
n (количество НРН липидной фазы)	5	5	5

Результаты мышинной модели невропатической боли:

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

PGA1591018	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

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

PGA1601018	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
T	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

WE-3 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

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

2. Получение липоидной фазы:

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

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

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

4. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, а затем гомогенизируют.

5. К гомогенизированной смеси липидной фазы и гелевой фазы добавляют Децилолеат и водный раствор ЭДТА именно в этом порядке.

6. 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.

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:

Серия №	PGA137071	PGA1450718	PGA1460718	PGA1510918	PGA152091
	8				8
Соединение	г	г	г	г	
Тип способа:	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3	WE-3
Прегабалин (микроенизированный)	15,0000	10,0000	5,0000	10,0000	37,5000
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.% водный раствор)	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
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Поправочный коэффициент вклада рассеяния мицелл (I_0) $\times$ 100; (см ⁻¹ ср ⁻¹)				0,010 $\pm$ 0,001	0,010 $\pm$ 0,001
n (количество НРН	5	5	5	125	5

липидной фазы)					
----------------	--	--	--	--	--

Результаты мышинной модели невропатической боли:

Фиг. 3. Сравнительные диаграммы порогов отдергивания лапы через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI:

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

PGA1370718	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

PGA1450718	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

PGA1460718	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между
------------	----------------	----------------	-------------	-------------	------------------	---------------

						двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

Фиг. 2: Эффект обработки 20 мкл PGA 1510918 (10% крем прегабалина, 20 мкл/правая ступня, среднее $\pm$ S.E.M.), обе ступни

PGA1510918	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

Фиг. 3: Эффект обработки 20 мкл PGA 1520918 (37,5% крем прегабалина, 20 мкл/правая ступня, среднее $\pm$ S.E.M.), обе ступни

PGA1520918	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	Среднее	SEM	Среднее	SEM	n	p
исходное	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

WE-4 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

a.) Использование карбопола 980 (серии с маркировкой PGA):

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

b.) Использование ксантановой камеди (серия AL2890321):

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

c.) Использование гидроксипропилцеллюлозы (серия AL2900321):

HEC (гидроксипропилцеллюлоза) преобразовывали в гель в 10-кратной очищенной воде при 37 °C (35-40 °C) и гомогенизировали путем охлаждения до 25 °C.

d.) Использование полоксамера (серия AL2910321):

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

2. Получение липоидной фазы:

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

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют $n=5$ раз с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °C. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °C, и, если необходимо, 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 именно в этом порядке.

5. Прегабалин суспендируют в оставшейся части воды и перемешивают в смесь из пункта 4 при 30 °C и гомогенизируют в течение 30 минут. Затем полученную смесь гомогенизируют $m=3$ раза с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 30-50 °C. Затем испаренную воду, если необходимо, заменяют

очищенной водой.

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

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

Композиции, полученные согласно способу WE-4:

Серия №	PGA2150619#	PGA22111 19*	PGA23003 20*	PGA23103 20*	PGA23203 20*
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.% водный раствор)	0,3136	0,3136	0,3136	0,3136	0,3136
Очищенная вода	76,2839	76,2839	78,2839	76,2839	73,7839
Всего	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 HNH Pharm Bag), ##: полоксамер 407

* используется микронизированный или измельченный прегабалин PGA 2150619. Фосфолипид: лецитин, # лецитин (липоид P 75, липоид S 75),

Серия №	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.% водный раствор)	0,3136	-	-	
Очищенная вода	71,2839	75,4975	75,4975	61,9975
Всего	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 HNH Pharm Bag), ##: полоксамер 407

* используется микронизированный или измельченный прегабалин PGA 2150619.

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

Результаты мышинной модели невропатической боли:

Фиг. 5: Диаграммы порога отдергивания лапы через 7 дней после операции MPNL у мышей NMRI, эффект 20 мкл крема PGA 2211119 (5 % прегабалина, 20 мкл/правая лапа, средние значения $\pm$ S.E.M. n = 8), обе лапы.

PGA2211119	Интактная лапа	Интактная 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. : незначимо; *: $p < 0,05$

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

PGA2150619	Интактная лапа	Интактная лапа	Лапа с MPNL	Лапа с MPNL	Количество мышей	разница между двумя лапами
Т	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. : незначимо; *: $p < 0,05$

WE-5 общая процедура:

1. Получение гелевой фазы:

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

2. Получение липидной фазы:

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

3. Гомогенизация НРН липидной фазы:

Полученный таким образом раствор гомогенизируют $n=5$ раз с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 25-50 °C. Полученную таким образом липидную фазу охлаждают до 20-30 °C, и, если необходимо, выпаренную воду заменяют путем добавления очищенной воды при перемешивании.

4. Липидную фазу добавляют к гелевой фазе при перемешивании, затем смесь

липидной фазы и геля гомогенизируют в течение 30 минут 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 именно в этом порядке.

6. Прегабалин суспендируют в остальной воде и гомогенизируют $m=5$ раз с помощью гомогенизатора высокого давления. Используемое давление предпочтительно составляет от 500 до 1500 бар. При гомогенизации НРН раствор нагревается до 30-50 °С. Затем испаренную воду при необходимости заменяют очищенной водой.

7. Дисперсию прегабалина, гомогенизированного с помощью НРН, смешивают в крем 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 тюбики или тюбики из полифольги).

Композиции, полученные согласно способу WE-5:

Серия №	PGA2050519
Тип способа	WE-5
Соединение	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.% водный раствор)	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, характеризующаяся тем, что композиция содержит фосфолипид в диспергированной форме в композиции, где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$.

2. Фармацевтическая композиция для местного применения по п. 1, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере 2,5 мас.% прегабалина и от 0,1 до 5 мас.% фосфолипида.

3. Фармацевтическая композиция для местного применения по п. 1 или п. 2, характеризующаяся тем, что содержит от 2,5 до 40 мас.% прегабалина, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина и также содержит от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 1,5, наиболее предпочтительно от 0,8 до 1,2 мас.% фосфолипида.

4. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-3, характеризующаяся тем, что является полутвердой, предпочтительно представляет собой гель, крем или гель-крем, более предпочтительно гель-крем.

5. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-4, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере один дополнительный вспомогательный агент, выбранный из растворителя, вещества, способствующего проникновению, смягчающего средства, модификатора реологии, регулятора pH и консерванта или их смеси.

6. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что количество используемых растворителей составляет от 40 до 90 мас.%, предпочтительно от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно от 75 до 85 мас.%, количество смягчающих средств составляет от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.%, более предпочтительно от 3 до 10 мас.%, количество веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, составляет от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.%, более предпочтительно от 3 до 10 мас.%, количество модификатора реологии составляет от 0 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,5 мас.%.

7. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-6,

характеризующаяся тем, что она может содержать:

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

в качестве растворителей воду, 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 средства витамины A, 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, наиболее предпочтительно в качестве сложных эфиров жирных кислот цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов октилдодеканол, в качестве производного жирной кислоты децилолеат, в качестве растительного масла кокосовое масло,

в качестве вещества, способствующего проникновению, помимо фосфолипида, C₂-C₄ спирты, DL-альфа-токоферол, их смесь,

в качестве консерванта этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), производные ЭДТА, ароматические консерванты, такие как парагидроксибензоаты, тимеросал, хлоргексидин, бензиловый спирт и хлорид бензалкония, предпочтительно бензиловый спирт, более предпочтительно смесь бензинового спирта и ЭДТА,

в качестве модификатора реологии полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно (карбомер 980), гидроксилалкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозу, и растительные камеди, предпочтительно ксантановую камедь или гуаровую камедь, наиболее предпочтительно карбомеры,

в качестве регулятора pH предпочтительно регулятор 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 аммиака.

8. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп. 1-7, в которой используемый прегабалин предпочтительно имеет размер частиц D₉₀ для измельченного прегабалина от 20 до 200 мкм, более предпочтительно используемый

прегабалин является микронизированным так, что имеет размер частиц D_{90} менее 20 мкм.

9. Способ получения фармацевтической композиции для местного применения, содержащей прегабалин и фосфолипид, по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что:

- фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления и прегабалин примешивают к композиции, или

- фосфолипид, растворитель и прегабалин смешивают и полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления, где

полученная таким образом композиция содержит прегабалин и фосфолипид в диспергированной форме.

10. Способ получения фармацевтической композиции для местного применения по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что композиция содержит прегабалин и фосфолипид, где поправочный коэффициент вклада мицелл (I_0), полученный из диаграммы измерения малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, меньше равен $0,00025 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, предпочтительно меньше равен $0,00023 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, более предпочтительно меньше $0,00021 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, наиболее предпочтительно меньше $0,00019 \text{ см}^{-1}\text{ср}^{-1}$, где

- фосфолипид и растворитель или смесь растворителей гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления и прегабалин примешивают к композиции, или

- фосфолипид, растворитель и прегабалин смешивают и полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления.

11. Способ по п. 9 или п. 10, характеризующийся тем, что из полученного продукта получают гель, крем или гель-крем путем добавления модификатора реологии к композиции.

12. Способ по любому из пп. 9-11, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления (НРН), затем:

a.)

a.1.) добавляют модификатор реологии и

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

b.)

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

b.2) добавляют модификатор реологии, или

с.)

с.1.) к полученной таким образом смеси смесь прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов, которые отдельно были предварительно гомогенизированы с помощью гомогенизатора НРН, затем

с.2.) примешивают к смеси, содержащей липидную фазу, затем

с.3.) добавляют модификатор реологии, или

d.)

d.1.) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты добавляют к фосфолипидной фазе, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем

d.2.) добавляют модификатор реологии, или

e.)

e.1.) модификатор реологии добавляют к смеси,

e.2.) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты добавляют к фосфолипидной фазе, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем

если необходимо добавляют дополнительный модификатор реологии или вспомогательные агенты.

13. Способ по любому из пп. 9-11, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида и растворителя или смеси растворителей, прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов гомогенизируют и

- гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем к полученной таким образом смеси добавляют модификатор реологии и необязательно другие вспомогательные агенты и гомогенизируют, или

- добавляют модификатор реологии и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные агенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

14. Способ по любому из пп. 9-13, характеризующийся тем, что смесь, содержащую фосфолипид, растворитель или смесь растворителей и необязательно прегабалин и другие вспомогательные агенты, гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления по меньшей мере 1 раз, предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз.

15. Способ по любому из пп. 9-13, характеризующийся тем, что используют более 2,5 мас.% прегабалина и от 0,1 до 5 мас.% фосфолипида, гомогенизированного при

высоком давлении.

16. Способ по любому из пп. 9-15, характеризующийся тем, что используют от 2,5 до 40 мас.%, предпочтительно от 3 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 10 мас.% прегабалина и от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас.% фосфолипида.

17. Способ по любому из пп. 8-15, характеризующийся тем, что в качестве дополнительных вспомогательных агентов можно использовать от 40 до 90 мас.%, предпочтительно от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно от 75 до 85 мас.% растворителя, от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.% смягчающего средства, от 0 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.% вещества, способствующего проникновению, от 0 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,5 мас.% модификатора реологии или их смесь.

18. Способ по любому из пп. 9-17, характеризующийся тем, что для получения композиции 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 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 средства витамины A, 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, наиболее предпочтительно в качестве сложных эфиров жирных кислот цетилпальмитат, в качестве жирных спиртов октилдодеканол, в качестве производного жирной кислоты децилолеат, в качестве растительного масла кокосовое масло,

в качестве вещества, способствующего проникновению, помимо фосфолипида, C₂-C₄ спирты, DL-альфа-токоферол, их смесь,

в качестве консерванта ЭДТА, производные ЭДТА, ароматические консерванты,

такие как парагидроксibenзоаты, тимеросал, хлоргексидин, бензиловый спирт и хлорид бензалкония, предпочтительно бензиловый спирт, более предпочтительно смесь бензинового спирта и ЭДТА,

в качестве модификатора реологии полиэтиленгликоль, синтетические полимеры, такие как карбомеры (полиакриловая кислота), предпочтительно (карбомер 980), гидроксилкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксизтилцеллюлоза, и растительные камеди, предпочтительно ксантановая камедь или гуаровая камедь, карбомеры,

в качестве регулятора рН предпочтительно регулятор 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 аммиака.

19. Способ по любому из пп. 9-18, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида, предпочтительно растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а) и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем

а.)

а.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, затем

а.2) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а) и консерванты, примешивают к составу полученной таким образом смеси и гомогенизируют, или

б.)

б.1.) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а) и консерванты, примешивают к составу полученной таким образом смеси и гомогенизируют, затем

б.2) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, или

с.)

с.1.) полученную таким образом смесь добавляют к смеси прегабалина и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а) и консервантов, смесь которых отдельно предварительно гомогенизировали с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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

с.2.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, или

d.)

d.1.) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а) и консерванты, добавляют к фосфолипидной фазе, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, или

e.)

e.1.) полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, затем

e.2.) прегабалин и необязательно другие вспомогательные агенты, предпочтительно смягчающее(-ие) средство(-а) и консерванты, добавляют к липидной фазе, затем полученную таким образом смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем,

если необходимо, добавляют дополнительный модификатор реологии или вспомогательные агенты.

20. Способ по любому из пп. 9-19, характеризующийся тем, что смесь

фосфолипида, прегабалина и растворителя или смеси растворителей и необязательно других вспомогательных агентов, предпочтительно смягчающих(-его) средств(-а) и/или веществ(-а), способствующих(-его) проникновению, затем

- гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 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 модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, или

- полученную таким образом смесь добавляют к гелевой фазе, полученной путем набухания модификатора реологии в растворителе, и рН указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора рН, и полученную таким образом композицию гомогенизируют с помощью гомогенизатора НРН предпочтительно от 1 до 125 раз, более предпочтительно от 3 до 10 раз, наиболее предпочтительно от 5 до 10 раз с использованием давления от 500 до 2000 бар, предпочтительно от 500 до 1500 бар, наиболее предпочтительно от 1000 до 1500 бар, затем, если необходимо, добавляют дополнительные вспомогательные агенты и полученную таким образом смесь гомогенизируют.

21. Способ по любому из пп. 8-19, характеризующийся тем, что используемый прегабалин предпочтительно имеет размер частиц D_{90} прегабалина от 20 до 200 мкм, более предпочтительно используемый прегабалин является микронизированным так, что имеет размер частиц D_{90} менее 20 мкм.

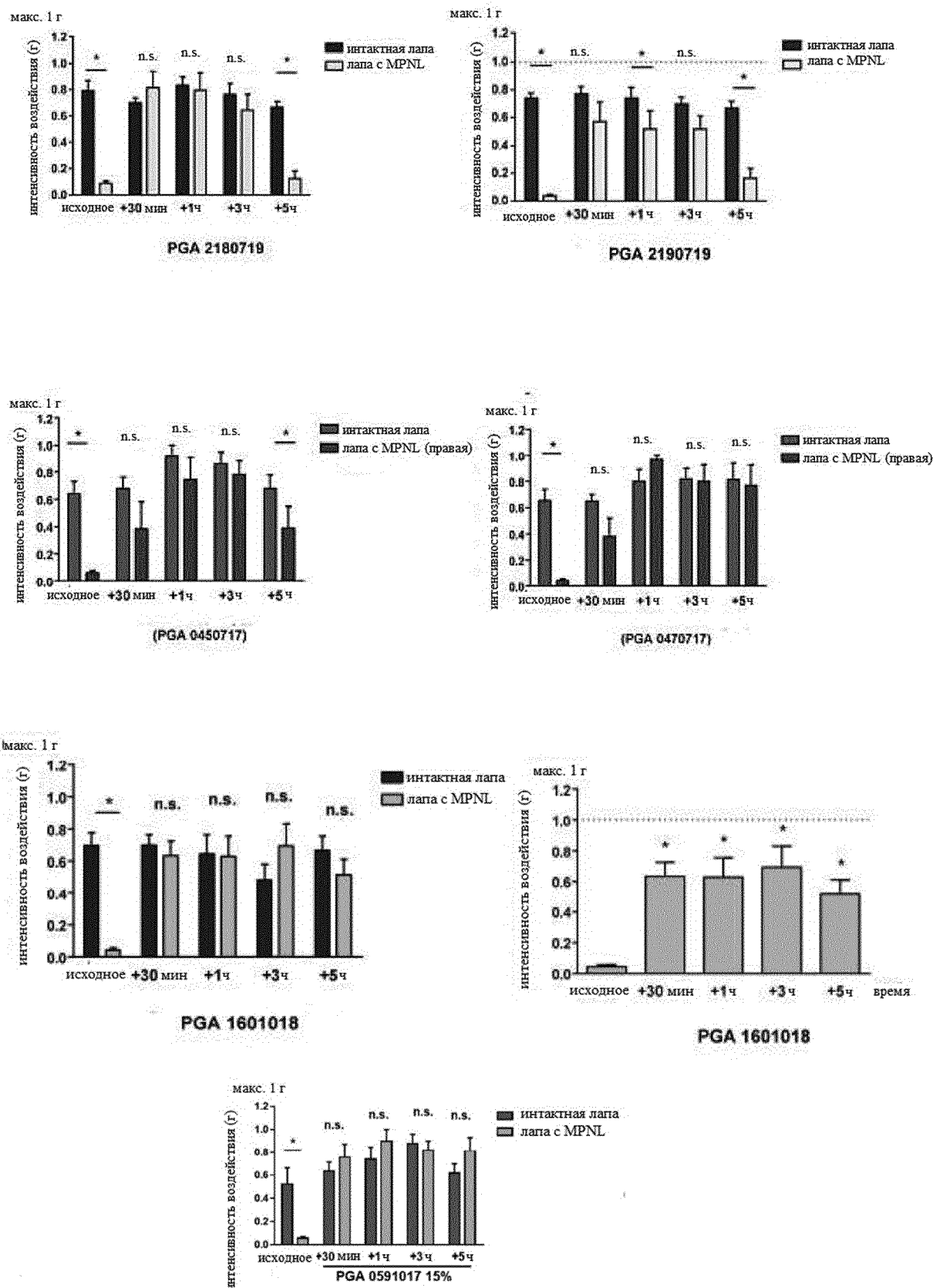
22. Способ по любому из пп. 9-21, характеризующийся тем, что температура смеси в процессе гомогенизации НРН составляет от 0 до 50 °С, предпочтительно от 20 до 45 °С, наиболее предпочтительно от 25 до 35 °С.

23. Способ по любому из пп. 9-22, характеризующийся тем, что смесь фосфолипида получают путем набухания фосфолипида, предпочтительно лецитина, более предпочтительно соевого лецитина, обезжиренного соевого лецитина, липоида Р75, липоида S75, с использованием 10-30-кратного, предпочтительно 1-20-кратного количества воды относительно массы фосфолипида, и полученный таким образом набухший фосфолипид смешивают с другими вспомогательными агентами с формированием жидкой фазы.

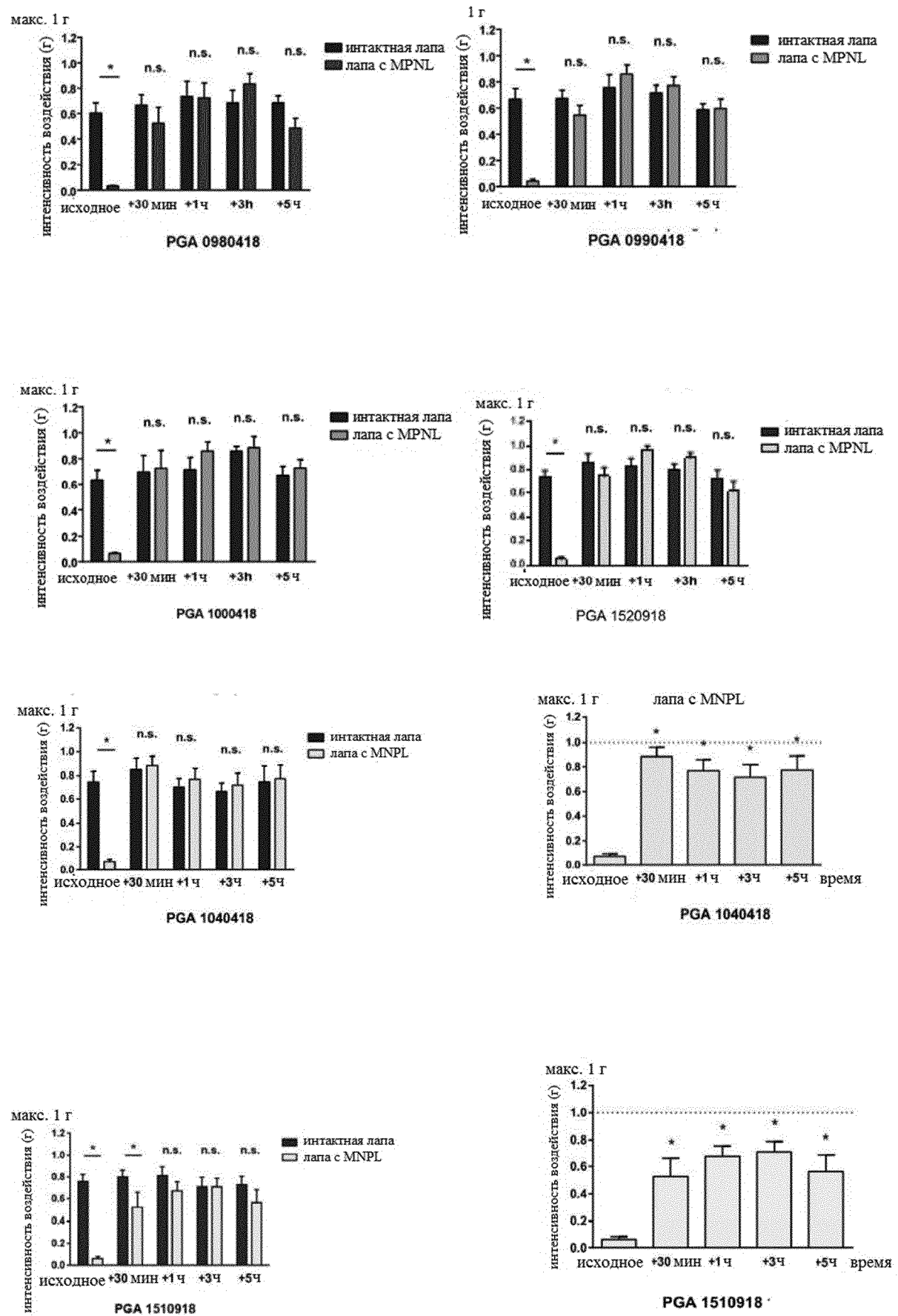
24. Способ по любому из пп. 9-23, характеризующийся тем, что гелевую фазу получают путем набухания модификатора реологии, предпочтительно поллоксамера, полиэтиленгликоля, синтетических полимеров, предпочтительно карбомеров

(полиакриловая кислота), более предпочтительно (карбомера 980), гидроксилкилцеллюлозы, предпочтительно гидроксизтилцеллюлозы, и растительных камедей, предпочтительно ксантановой камеди или гуаровой камеди, наиболее предпочтительно карбомера 980, в растворителе, предпочтительно воде, с использованием 10-30-кратного, предпочтительно 1-20-кратного количества растворителя, предпочтительно воды, относительно массы модификатора реологии, и pH указанной гелевой фазы регулируют с помощью регулятора pH, если необходимо.

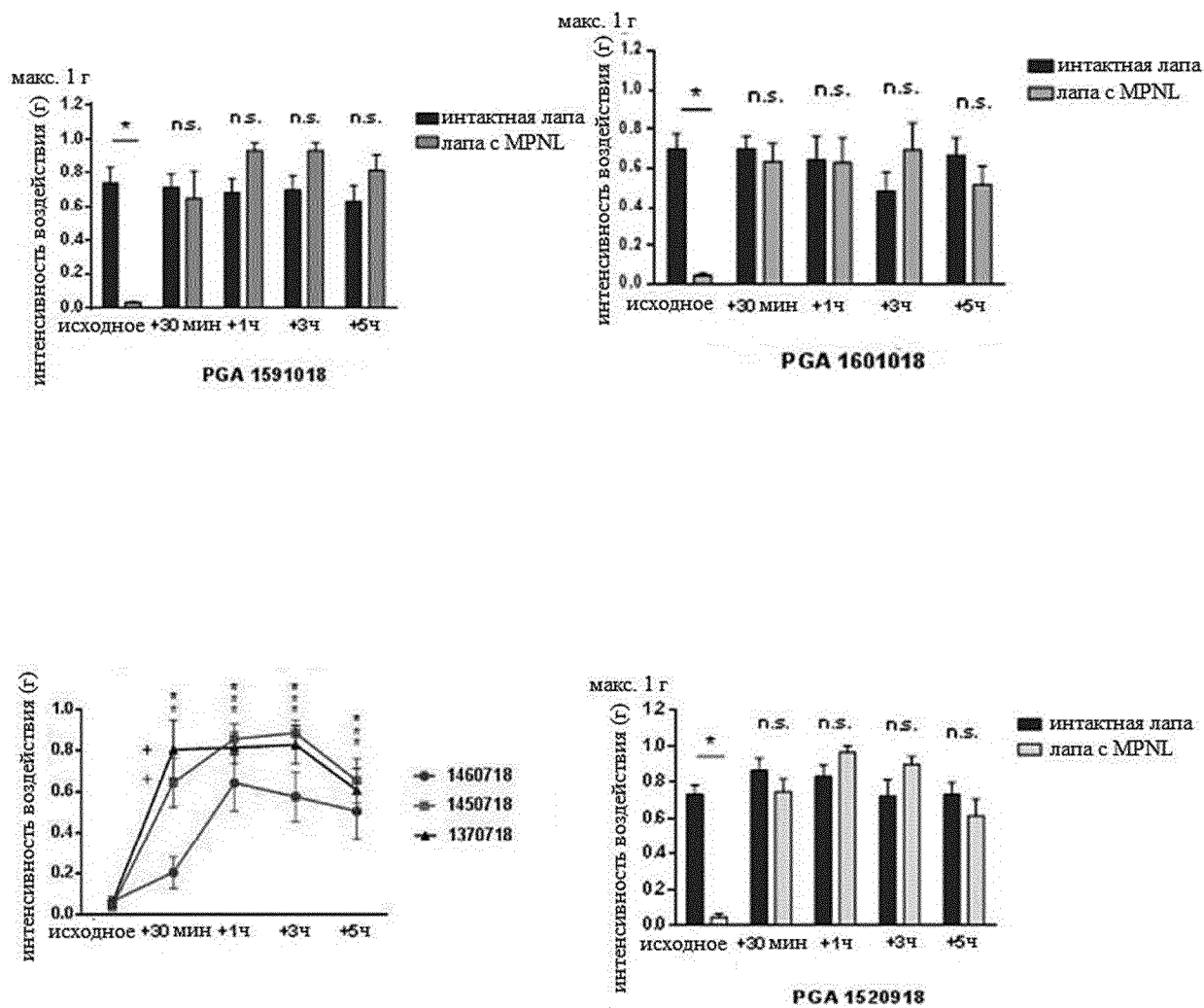
25. Композиция по любому из пп. 1-8, используемая для лечения невропатической боли при периферической невропатической боли, такой как боль, которую испытывают пациенты с диабетом или пациенты, перенесшие опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), и центральной невропатической боли, такой как боль, которую 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 ягодице и других форм невралгических, невропатических и идиопатических болевых синдромов, предпочтительно для лечения невропатии, диабетической невропатии, периферической невропатической боли, постгерпетической боли.



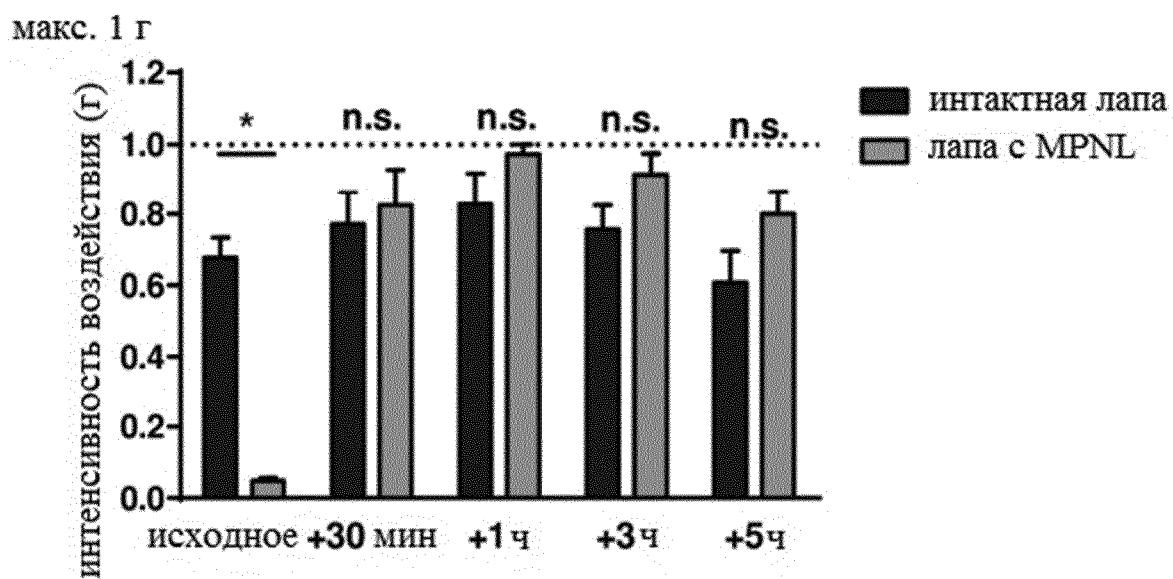
ФИГУРА 1



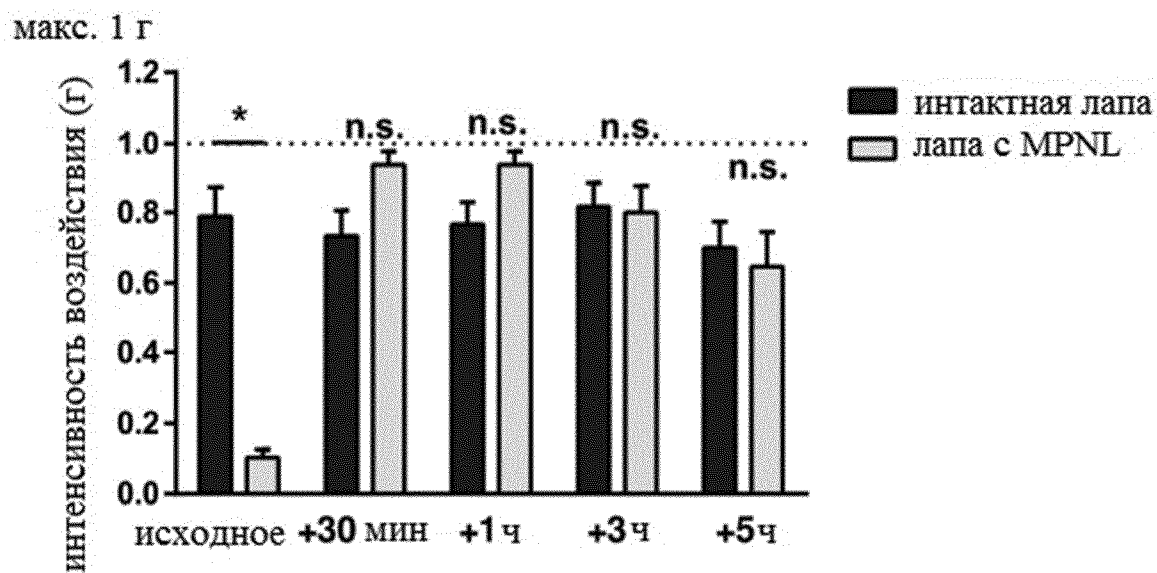
ФИГУРА 2



ФИГУРА 3

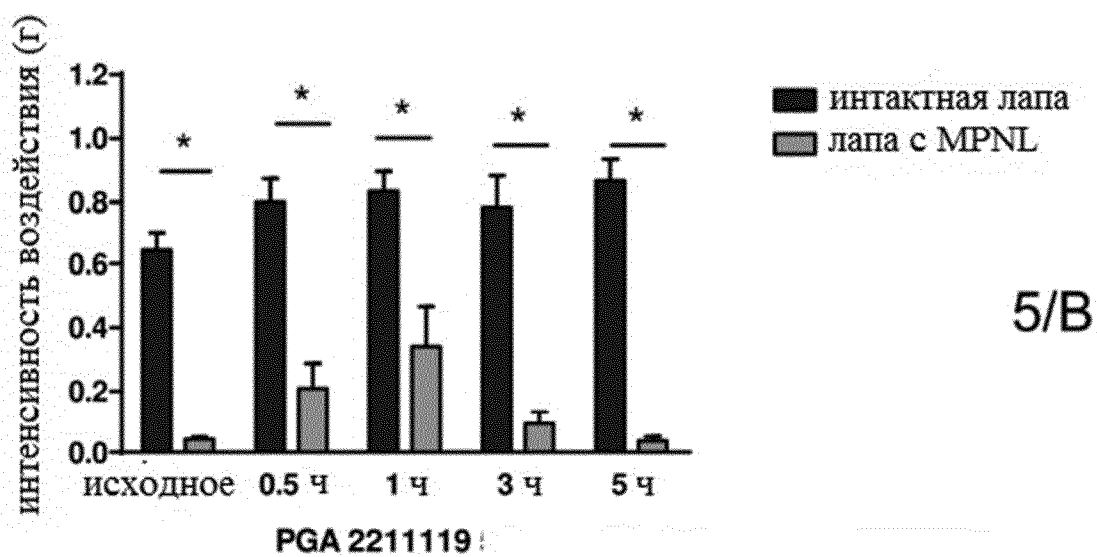
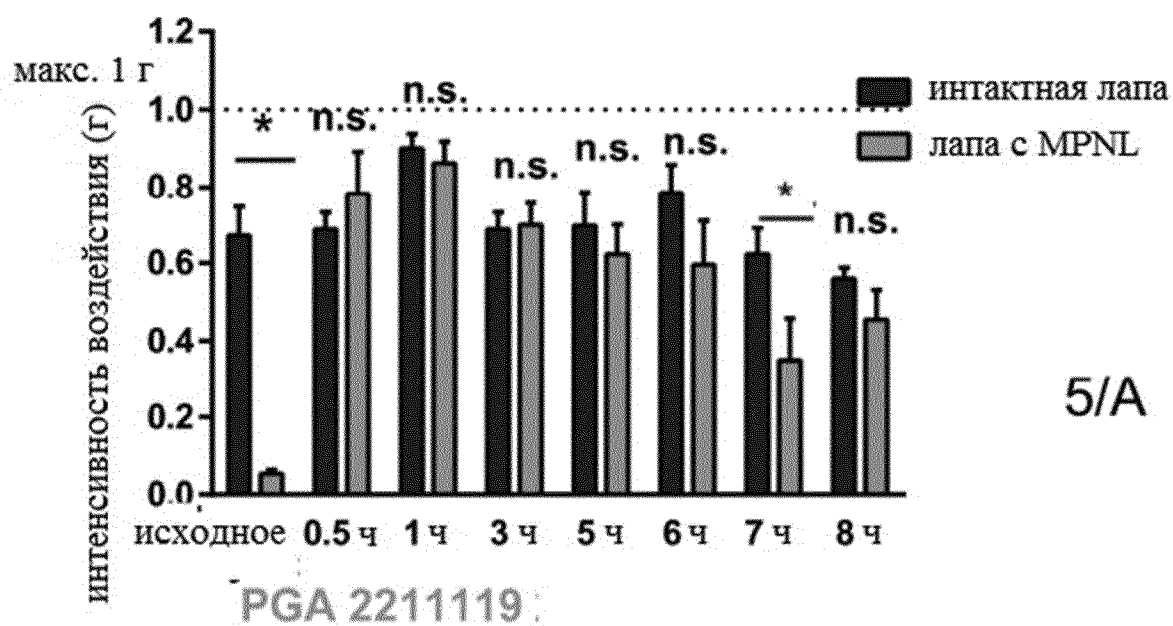


PGA 221119

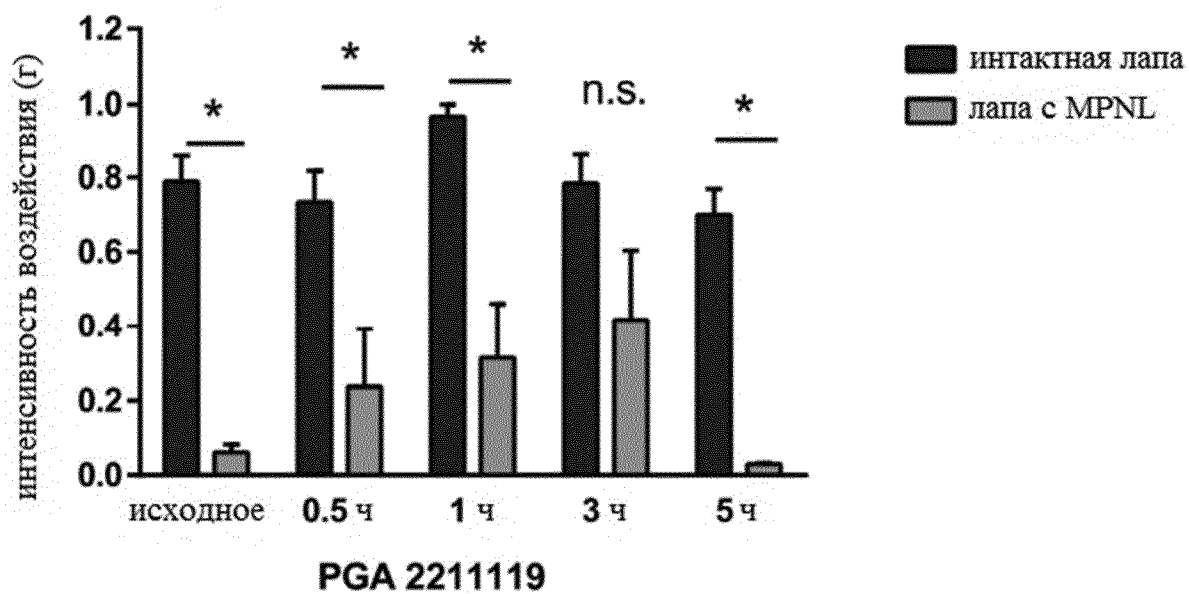


PGA 2150619

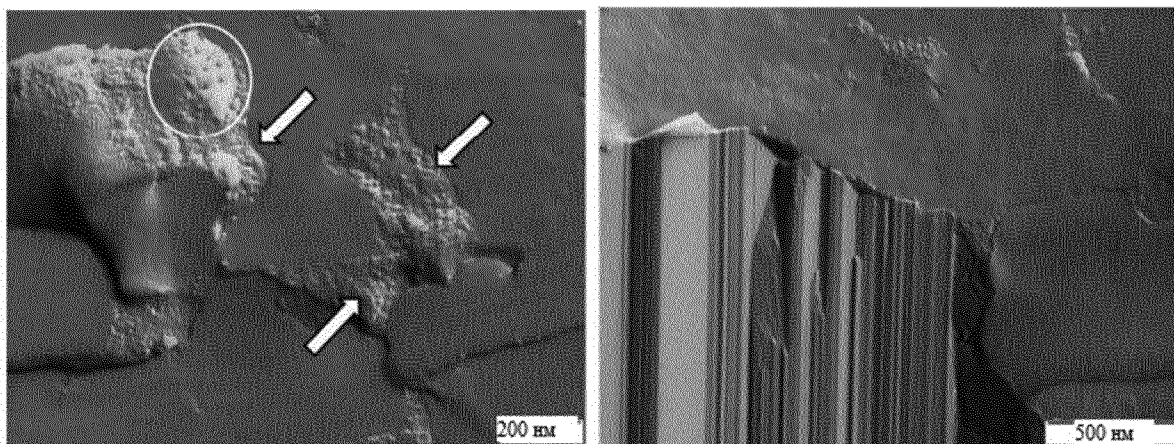
ФИГУРА 4



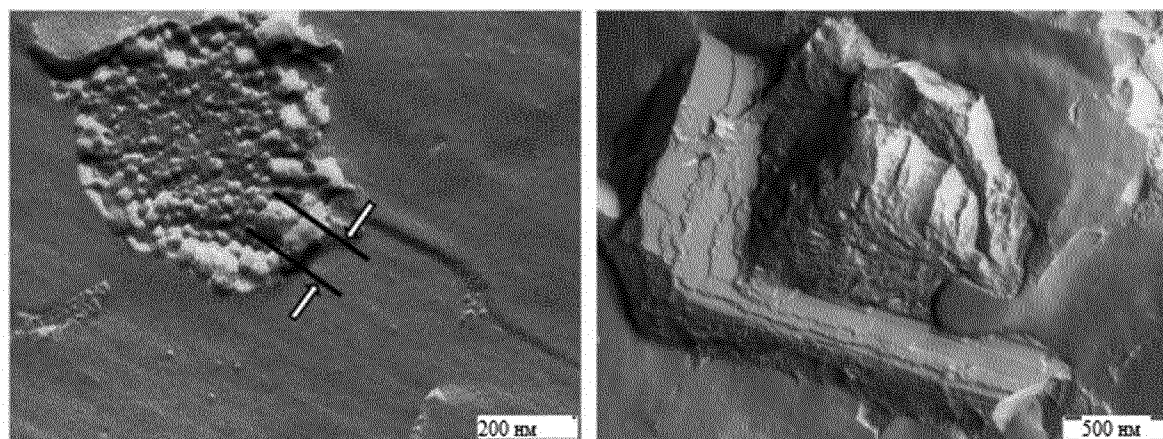
ФИГУРА 5



ФИГУРА 6

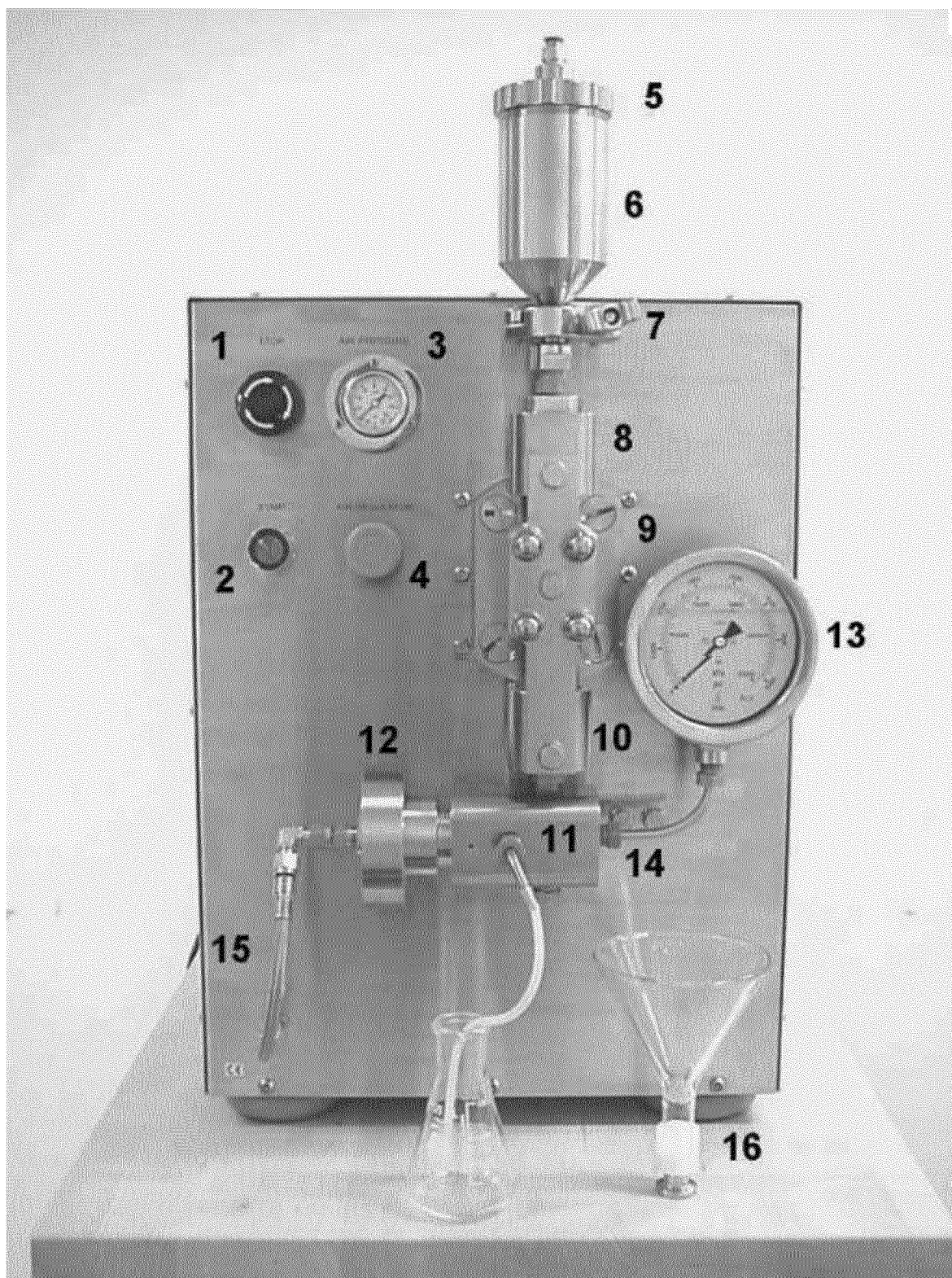


Фигура 1. PGA0450717 (Образец 1) FF-ТЕМ изображения

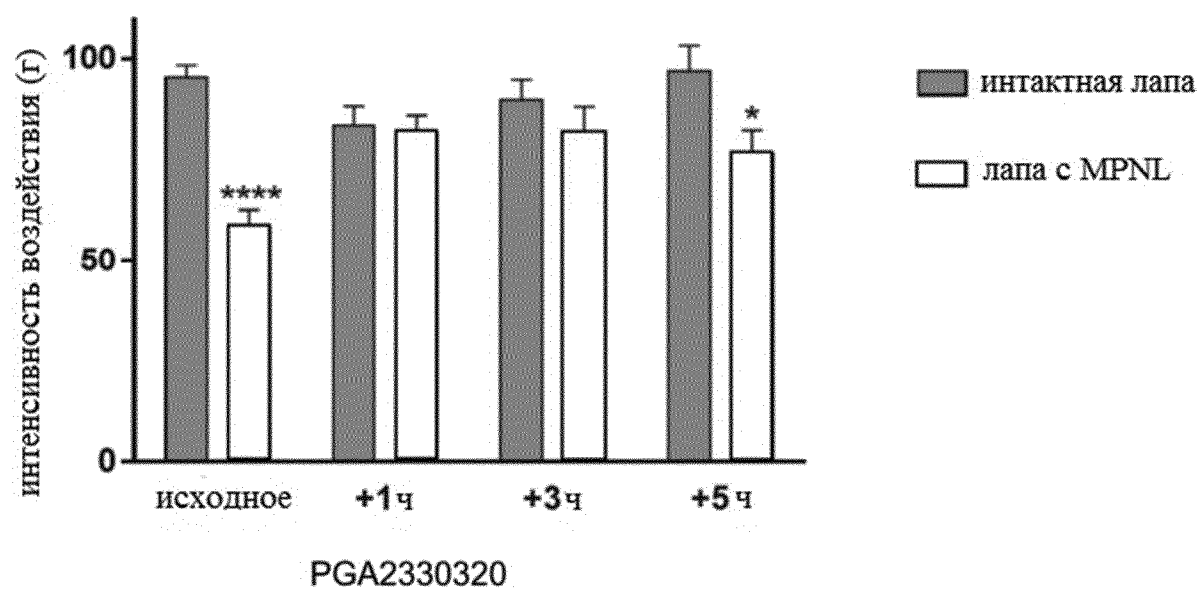


Фигура 2. PGA0450717 (Образец 2) FF-ТЕМ изображения

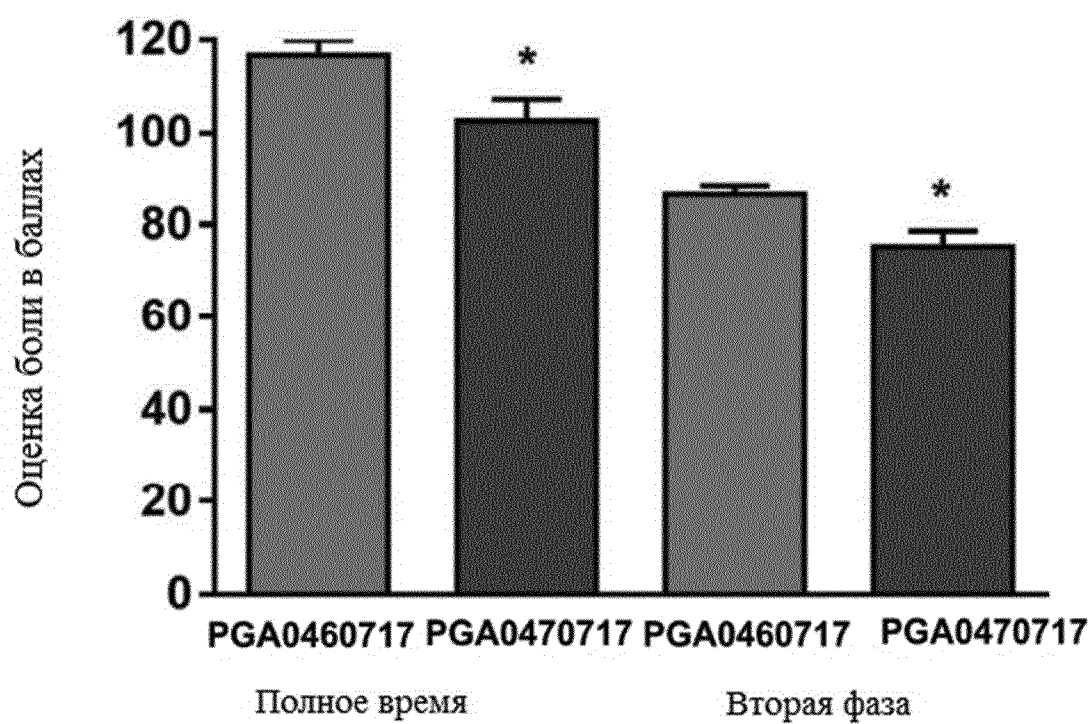
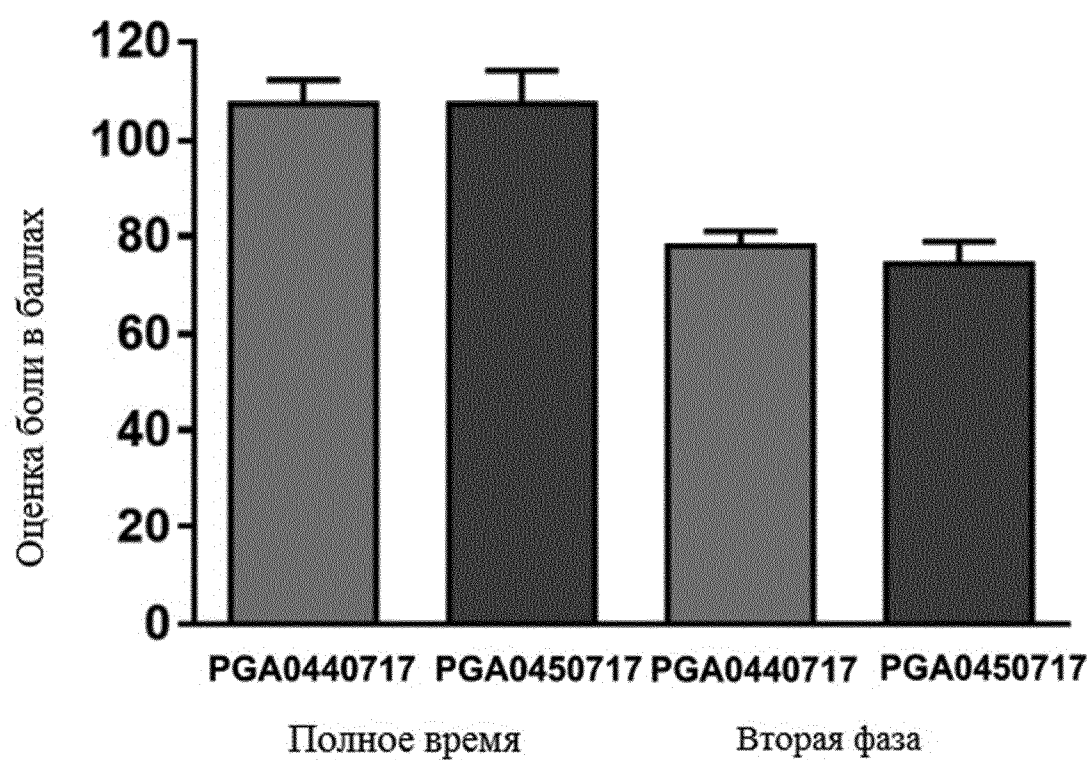
ФИГУРА 7



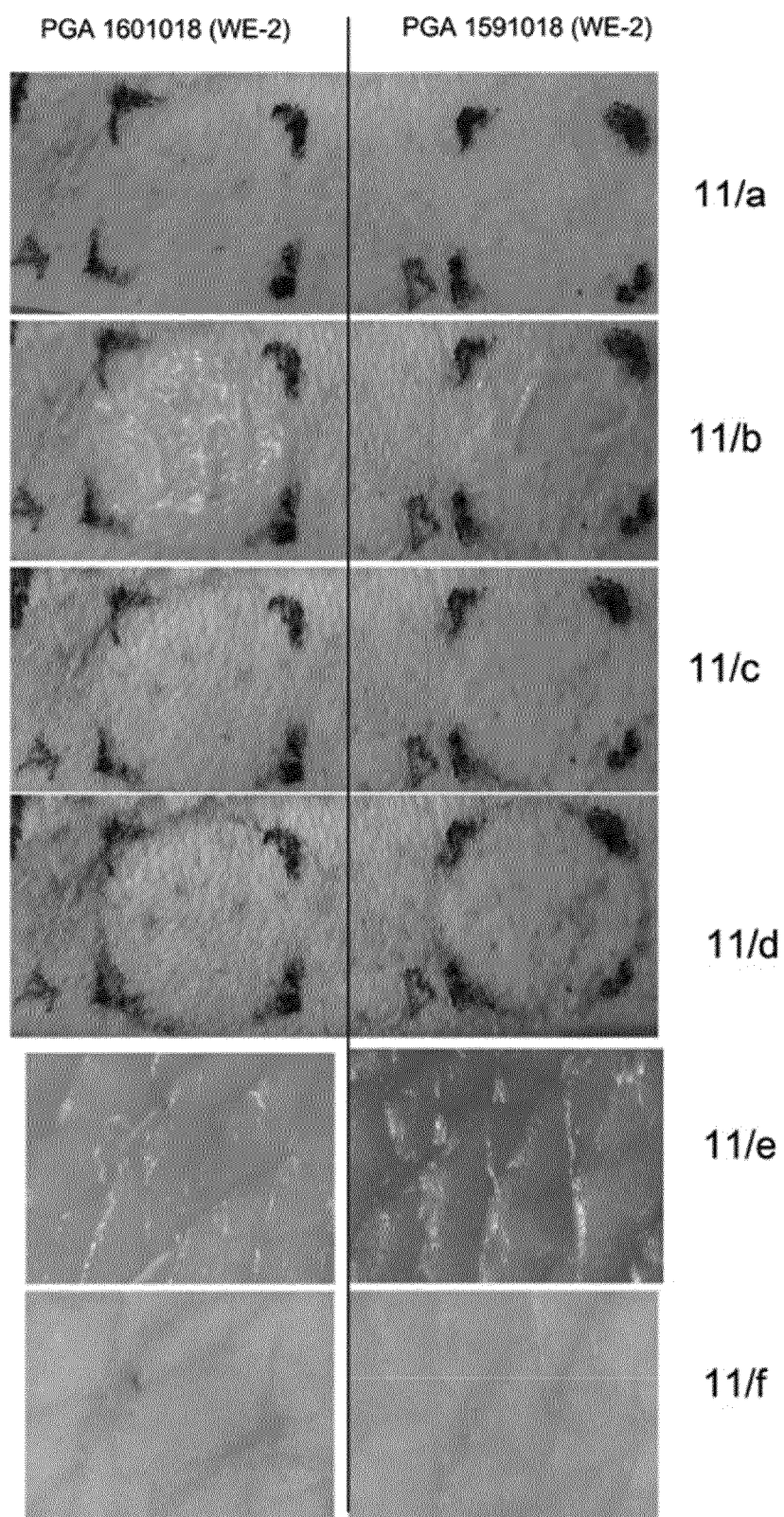
ФИГУРА 8



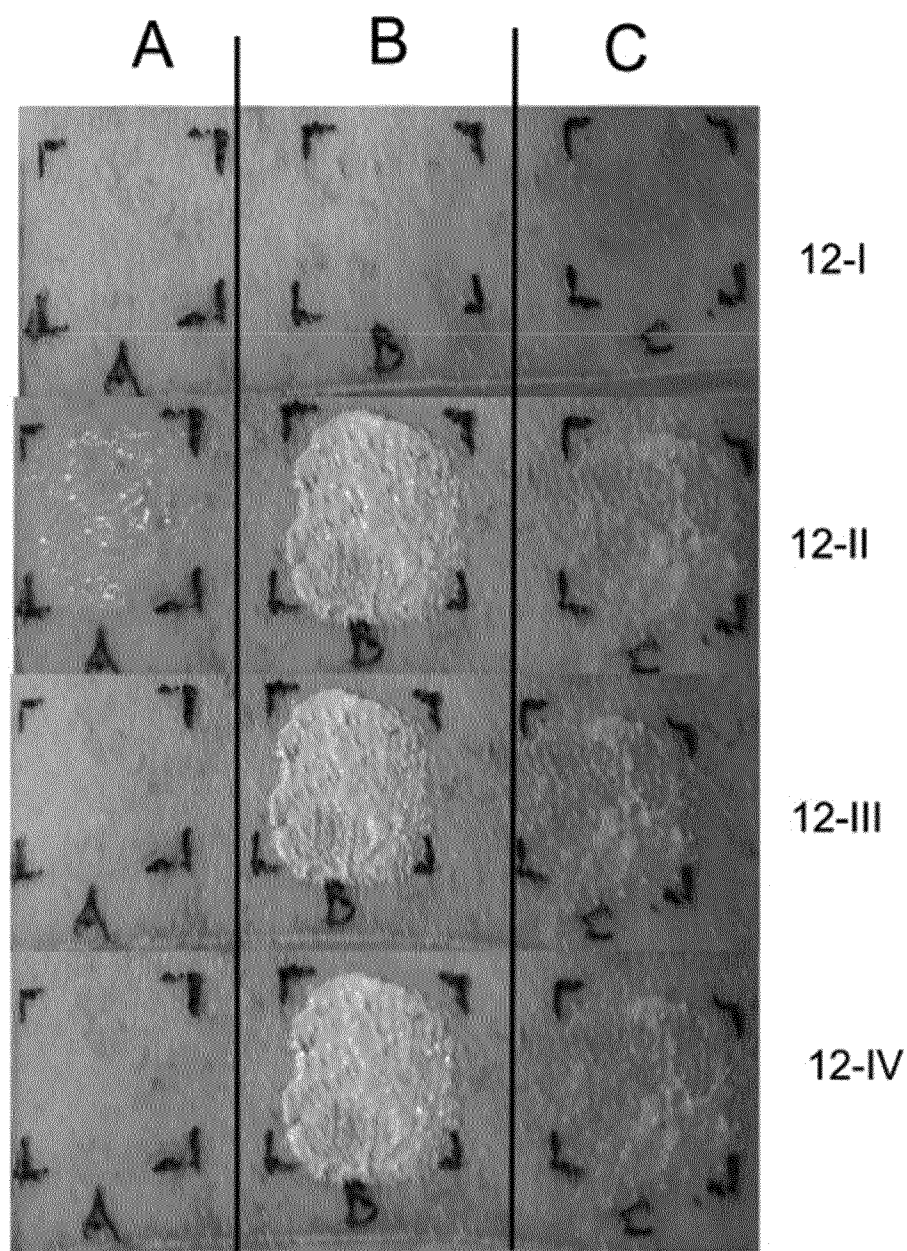
ФИГУРА 9



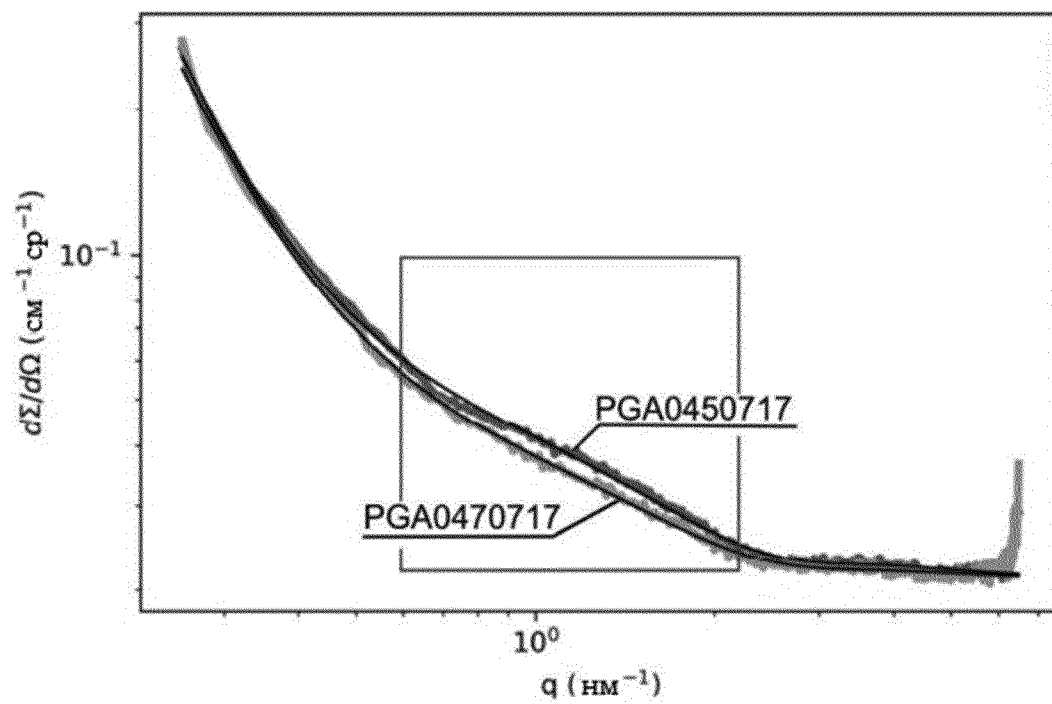
ФИГУРА 10



ФИГУРА 11



ФИГУРА 12



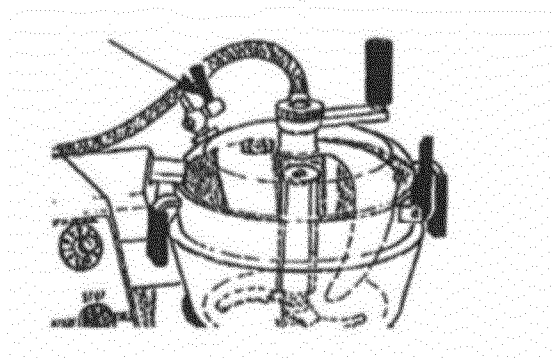
ФИГУРА 13



14/A



14/B



14/C

ФИГУРА 14