

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392449 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.11.14

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.21

(51) Int. Cl. A61K 31/192 (2006.01)  
A61K 31/195 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОКРИСТАЛЛЫ ГАБАПЕНТИНА, КЕТОПРОФЕНА И ЛИЗИНА,  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 20170740.3

(32) 2020.04.21

(33) EP

(86) PCT/EP2021/060421

(87) WO 2021/214158 2021.10.28

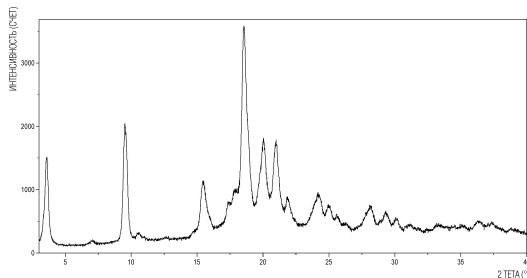
(71) Заявитель:  
ДОМПЕ' ФАРМАЧЕУТИЧИ СПА (IT)

(72) Изобретатель:

Арамини Андреа, Аллегретти  
Марчелло, Бьянкини Джанлука,  
Лиллини Самуэле, Томассетти Мара  
(IT)

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

(57) Настоящее изобретение относится к новому сокристаллу габапентина, кетопрофена и лизина, к фармацевтическим композициям и к их применению для предупреждения, уменьшения или лечения боли и/или воспаления.



A1

202392449

202392449

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-579020EA/032

### **СОКРИСТАЛЛЫ ГАБАПЕНТИНА, КЕТОПРОФЕНА И ЛИЗИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к сокристаллам габапентина, кетопрофена и лизина, к способу их получения, к фармацевтической композиции, содержащей указанные сокристаллы и к применению указанных сокристаллов или фармацевтической композиции при лечении острой или хронической боли, в частности, при лечении нейропатической или воспалительной боли

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Боль представляет собой сенсорное и эмоциональное переживание, обычно возникающее из-за фактического или потенциального повреждения тканей.

Болевые состояния можно разделить на острые и хронические.

Острая боль является болью, которая длится в течение короткого периода времени, обычно менее 3 месяцев, и обычно связана с повреждением тканей, воспалением, хирургическим вмешательством, родами или непродолжительным болезненным процессом.

Хроническая боль была признана болью, которая сохраняется дольше обычного времени заживления и, следовательно, лишена функции острого предупреждения физиологической ноцицепции. Обычно боль классифицируется как хроническая, если она длится или рецидивирует более 3 месяцев.

Хроническая боль может иметь различную этиологию и включает нейропатическую боль, хроническую воспалительную боль, например, артритную, или боль неизвестного происхождения, такую как фибромиалгия и синдром беспокойных ног.

Хроническая нейропатическая боль вызвана поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы, которая предоставляет информацию о теле, включая кожу, опорно-двигательный аппарат и внутренние органы. Ряд заболеваний или патологических состояний может вызвать повреждение сенсорных нейронов, приводящее к гипералгезии или аллодинии, например, при боли в пояснице, ишиалгии, послеоперационной боли, раковой боли, фантомной боли в конечностях, боли при ВИЧ, боли при диабетической нейропатии, боли при опоясывающем герпесе или невралгии тройничного нерва.

Хроническая воспалительная боль связана с сильным воспалением инфекционной, аутоиммунной или метаболической этиологии, таким как ревматоидный артрит, а также со структурными изменениями, поражающими кости, суставы, сухожилия или мышцы, такими как остеоартроз.

Терапия этого типа боли обычно включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетаминофена и других средств, модифицирующих заболевание.

Из-за сложной этиологии фармакологическое лечение нейропатической боли отличается от лечения ненейропатической боли. Руководящие принципы рекомендуют для лечения нейропатической боли использовать ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты или местное лечение лидокаином в качестве препаратов первой и второй линии, при этом в качестве терапии второй или третьей линии обычно рекомендуются опиоиды (Deng et al. BMC Anesthesiology (2016) 16:12). При нейропатической боли практически неэффективны ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты.

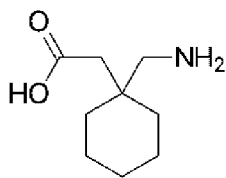
Нейровоспаление представляет собой физиологическое/патологическое состояние, характеризующееся инфильтрацией иммунных клеток, активацией глиальных клеток и выработкой медиаторов воспаления в периферической и центральной нервной системе.

Недавний прогресс указывает на то, что развитие нейровоспаления тканей в периферической нервной системе (ПНС) и центральной нервной системе (ЦНС) ответственно за генерацию и поддержание сенсibilизации ноцицептивных нейронов, приводящей к хронической боли. Нейровоспаление возникает в ПНС (то есть в периферических нервах и ганглиях) и ЦНС (то есть в спинном и головном мозге) и характеризуется инфильтрацией лейкоцитов и повышенной выработкой медиаторов воспаления в этих участках. Перемещение различных типов лейкоцитов в ПНС и ЦНС происходит с разными временными профилями. Нейровоспаление проявляется активацией глиальных клеток, таких как шванновские клетки в нерве, сателлитных глиальных клеток в ганглиях и микроглии, а также астроцитов и олигодендроцитов в спинном и головном мозге. Активация глиальных клеток приводит к выработке глиальных медиаторов, которые могут модулировать болевую чувствительность.

Нейровоспаление представляет собой местное воспаление, что означает, что оно более эффективно вызывает и поддерживает боль, чем системное воспаление, однако в клинике его трудно обнаружить. Например, фибромиалгия, состояние хронической мышечной боли, ранее рассматривалась как атипичная боль, поскольку у пострадавших пациентов не было обнаружено никаких очевидных патологий и воспалений. Однако недавнее исследование выявило нейропатию мелких нервных волокон у пациентов с фибромиалгией, которая может быть результатом, а также причиной хронического нейровоспаления. Нейровоспаление, по-видимому, является постоянным у пациентов с хронической болью, но оно также возникает и при нехронических состояниях, таких как, например, послеоперационная боль.

Недостаточная эффективность доступных в настоящее время способов лечения нейровоспалительных состояний требует поиска новых специфических и безопасных препаратов для лечения все еще неудовлетворенных медицинских потребностей, связанных с острыми или хроническими нейровоспалительными процессами (Ru-Rong Jil. Nat. Rev. Drug Discov. 2014 July; 13(7): 533-548).

Габапентин представляет собой противосудорожный синтетический аналог нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) формулы (I)



(I)

Хотя точный механизм его действия неизвестен, габапентин, по-видимому, подавляет активность возбуждающих нейронов. Первоначально соединение было разработано как химический аналог гамма-аминомасляной кислоты для снижения спинального рефлекса при лечении спастичности, но было обнаружено, что оно не действует на ГАМКергическую систему. Механизм его действия включает связывание с кальциевыми каналами в некоторых областях центральной нервной системы и спинного мозга, в которых экспрессируются эти каналы. Кальциевые каналы локализованы на пресинаптических окончаниях, где они контролируют высвобождение нейротрансмиттера.

В 1993 году габапентин был одобрен для применения в качестве дополнительного средства при лечении парциальных эпилептических припадков у взрослых и детей. Совсем недавно габапентин также был одобрен для лечения хронической боли, в частности, нейропатических болевых синдромов. Также утверждалось, что он может быть использован при лечении ряда других клинических расстройств, таких как тревога, биполярное расстройство и приливы. Также была доказана эффективность габапентина в высоких дозировках при лечении фибромиалгии (Moore et al, Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 27; (4):CD007938; Deng et al., BMC Anesthesiology (2016) 16:12).

Однако в ряде исследований, когда для лечения боли использовался только габапентин, был продемонстрирован неудовлетворительный фармакологический и фармакокинетический профиль, например, с точки зрения недостаточной эффективности при определенных типах боли, побочных эффектов или отсроченного начала ответа. Действительно, габапентин медленно всасывается после перорального приема и достигает максимального уровня в плазме в течение 3-4 часов (Quintero, Journal of Experimental Pharmacology 2017;9 13-21).

Уровень габапентина в плазме не увеличивается пропорционально увеличению его дозы, что требует тщательного индивидуального подбора дозы в начале лечения; габапентин не связывается с белками плазмы.

Габапентин не ингибируется и не метаболизируется печеночными ферментами; кроме того, габапентин может выводиться почками, и период полувыведения его составляет где-то примерно 6 часов. Наиболее частыми побочными эффектами габапентина являются сонливость (20%), головокружение (18%), атаксия (13%) и утомляемость (11%).

Пероральные дозы габапентина из-за его короткого периода полувыведения вводят три раза в день (tds). Быстрый подбор дозы может быть достигнуто при дозах 300 мг один раз в день (часто перед сном, чтобы свести к минимуму седативный эффект) в первый день, затем 300 мг два раза в день на второй день и 300 мг три раза в день на третий день.

Дозировка может быть дополнительно увеличена, если эффективность при этой дозе не достигается.

Рекомендуемая начальная доза при лечении нейропатической боли составляет 300 мг три раза в день с подбором дозы, при необходимости, до максимальной 3600 мг в день-1, но сообщалось о дозах до 4200 мг, когда эффективность была ограниченной или отсутствовала вовсе (M. A. Rose, *Anaesthesia*, 2002, 57, стр. 451-462).

Например, габапентин не рекомендуется для лечения боли в пояснице, поскольку он демонстрирует низкую эффективность в сочетании с повышенным риском побочных эффектов (*Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management*, National Institute for Health and Care Excellence NICE Guidelines 2016).

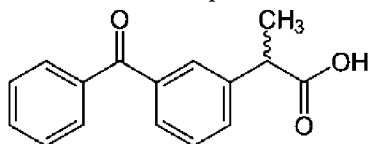
Кроме того, габапентин мало активен при воспалительной боли, что также подтверждено в настоящей экспериментальной части на модели каррагинанового воспаления у крыс.

Также было показано, что терапевтический эффект габапентина при лечении остеоартрита начинается только после длительного приема в течение 3 месяцев (Enteshari-Moghaddam et al, *Clinical Rheumatology* 2019: 38, 2873-2880).

Заявитель провел исследования по улучшению свойств габапентина с целью улучшения активности соединения при болевых состояниях и распространения эффективности на другие болевые синдромы и, возможно, снижения дозозависимых побочных эффектов.

В частности, заявитель провел исследования габапентина в сочетании с кетопрофеном, в частности, с кетопрофеном лизина.

Кетопрофен, (RS)-2-(3-бензоилфенил)пропионовая кислота, является хорошо зарекомендовавшим себя нестероидным противовоспалительным средством (НПВП) с анальгетическим и жаропонижающим действием формулы II



(II)

Благодаря своей высокой переносимости кетопрофен является одним из нестероидных противовоспалительных препаратов, широко используемых в клинике, как для лечения серьезных воспалительных состояний, так и для применения в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства путем ингибирования выработки организмом простагландинов.

Применяемые в настоящее время фармацевтические композиции, содержащие кетопрофен, содержат в качестве активного ингредиента рацемат, где два энантиомера S(+) и R(-) присутствуют в эквимолекулярном соотношении.

Существующие фармацевтические композиции кетопрофена для перорального применения могут содержать активный ингредиент в виде свободной кислоты, которая,

однако, обладает очень низкой растворимостью в воде и, следовательно, низкой биодоступностью.

Для улучшения профиля растворения и биодоступности активного ингредиента также целесообразно использовать соли кетопрофена.

Эти соли используются, например, при лечении пероральным введением тех патологических симптомов ревматоидного и хронического типа, которые требуют введения лекарственного средства в высоких дозах непрерывно и в течение длительного периода времени, а также при болевых проявлениях, требующих немедленного обезболивающего действия. В частности, соль кетопрофена с аминокислотой лизином, хотя и обладает параллельным фармацевтическим профилем и сходной противовоспалительно-обезболивающей активностью по сравнению со свободной кислотой, обладает преимуществом значительно более высокой растворимости в воде, что обеспечивает быстрое и почти полное всасывание соединения, обеспечивая быстрое начало действия и лучшую переносимость желудком.

Кетопрофен обычно назначают при воспалительных болях, связанных с артритом, сильных зубных болях, лечении мышечно-скелетных болей, нейропатических болей, таких как радикулит, постгерпетическая невралгия и сопутствующих болях при радикулопатии.

Механизм действия кетопрофена по существу основан на ингибировании биосинтеза простагландинов, простаглицлинов и тромбосана.

В зависимости от условий процесса кетопрофен и лизин могут объединяться, образуя либо соль, либо сокристаллы, имеющие различные кристаллические формы (полиморфы), как описано в европейских патентных заявках №№ EP18215336.1 и EP19219293.8 и в международной патентной заявке PCT/EP2019/025464.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Заявитель в ходе этих исследований неожиданно обнаружил, что габапентин образует стабильный сокристалл с кетопрофеном и лизином.

Кроме того, заявитель также обнаружил, что новый сокристалл проявляет неожиданные биологические эффекты.

В этом отношении при сочетании габапентина с кетопрофеном и лизином в сокристалле заявитель наблюдал синергический эффект на воспаление и боль.

Фактически, когда эти активные ингредиенты объединены в сокристалле по изобретению, они проявляют противовоспалительную и обезболивающую активность выше, чем габапентин при введении в комбинации с кетопрофеном лизина.

Кроме того, по сравнению с приемом только габапентина наблюдалось пролонгирование эффективности с течением времени.

Наконец, сокристалл улучшает скорость растворения кетопрофена, особенно при растворении в водной физиологической среде, и увеличивает всасывание и/или биодоступность двух активных соединений.

Растворимость и скорость растворения лекарственных средств являются решающими факторами, связанными со скоростью и степенью всасывания после введения.

Более высокая эффективность настоящего сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин по сравнению с одновременным введением отдельных активных веществ габапентина и кетопрофена лизина позволяет использовать более низкую терапевтическую дозу либо габапентина, либо кетопрофена, либо обоих и свести к минимуму побочные эффекты.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является сокристалл габапентина, кетопрофена и лизина, в котором молярное соотношение компонентов составляет 1:1:1.

Сокристалл дополнительно характеризуется следующими пиками дифракции XRPD: 3,6, 9,5, 9,6, 18,5 и 20,0 градусов 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, предпочтительно, дополнительно характеризуется следующими пиками дифракции XRPD: 15,4, 17,8, 21,0, 21,8 и 24,2 градусов 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения сокристаллов по изобретению, который включает:

- а) суспендирование габапентина, кетопрофена и лизина в подходящем растворителе,
- б) растворение габапентина, кетопрофена и лизина, необязательно, путем нагревания суспензии, необязательно, при перемешивании, до получения прозрачного раствора,
- с) последующее охлаждение раствора и
- г) необязательное добавление антирастворителя.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая сокристаллы по изобретению и по меньшей мере фармацевтически приемлемый эксципиент.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая сокристаллы по изобретению и по меньшей мере другой фармацевтически активный ингредиент.

Еще одним объектом настоящего изобретения является сокристалл по изобретению для использования в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является сокристалл по изобретению для применения при лечении боли и/или воспаления.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения боли и/или воспаления, включающий введение пациенту эффективного количества сокристаллов по изобретению.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Для целей настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, лишенному какого-либо собственного фармакологического эффекта и не вызывающему побочных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно, человеку.

Для целей настоящего изобретения термин «комнатная температура» означает диапазон температур от 18 до 25°C.

Для целей настоящего изобретения термин «сокристалл» означает многокомпонентную систему, в которой все компоненты в чистом виде являются твердыми в условиях окружающей среды. Компоненты сосуществуют на молекулярном уровне внутри одного кристалла. По крайней мере, некоторые из компонентов связаны нековалентными, неионными взаимодействиями.

Для целей настоящего изобретения термин «боль» означает боль, вызванную нарушениями различной природы и происхождения, такая как, например: головная боль или цефалгия: как первичные и, следовательно, не связанные с другими факторами или заболеваниями, так и вторичные и, следовательно, зависящие от травмы, ушиба и отдельных заболеваний; в случае абсцессов или кариеса, которые создают боль в пульпе зуба, с многочисленными кровеносными сосудами и нервами; менструальные боли: боли в животе и внизу живота и головные боли, вызванные гормональными изменениями, характерными для периода менструации; невралгия или сильная боль в нервах из-за растяжений, травм и инфекций; боль в мышцах, или миалгия: боли, локализирующиеся на уровне мышц при использовании или прикосновении к ним, вследствие внезапных сокращений или травм; костно-суставные боли, такие как воспаления суставов (костей, хрящей, связок и сухожилий) после травм, от старости, растяжений и ушибов.

Для целей настоящего изобретения термин «воспаление» означает местную реакцию организма на повреждение клеток, которая характеризуется расширением капилляров, лейкоцитарной инфильтрацией, покраснением, жаром и болью и которая служит механизмом, инициирующим выведение вредных агентов и поврежденной ткани.

Для целей настоящего изобретения термин «антирастворитель» означает растворитель, в котором соединение нерастворимо или малорастворимо.

Термины «приблизительно» и «около» в данном документе относятся к диапазону экспериментальной погрешности, которая может возникнуть при измерении.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

Фигура 1: порошковая рентгеновская дифрактограмма сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 2: термограмма DSC сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 3: термограмма DSC формы I сокристалла кетопрофена лизина.

Фигура 4: термограмма DSC габапентина.

Фигура 5: термограммы TG (сплошная линия) и dTG (пунктирная линия) сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 6: термограммы TG (сплошная линия) и dTG (пунктирная линия) формы I сокристалла кетопрофена лизина.

Фигура 7: термограмма TG габапентина.

Фигура 8:  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 9: спектры  $^{13}\text{C}$  CPMAS сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин, кетопрофена, лизина и габапентина.



Фигура 10: увеличение карбоксильной области спектров  $^{13}\text{C}$  CPMAS, показанных на фигуре 9.

Фигура 11: увеличение карбоксильной области спектров  $^{13}\text{C}$  CPMAS сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин, лизиновой соли кетопрофена и формы I сокристалла кетопрофена лизина.

Фигура 12: растворимость при различных pH сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин и формы I сокристалла кетопрофена лизина.

Фигура 13: график зависимости объема лапы (мл) от времени (часы) на модели отека лапы крысы, вызванного каррагинаном после интраплатарной инъекции 1% каррагинана, с последующим введением сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин, смеси 1:1 формы I сокристалла кетопрофена лизина и габапентина, формы I сокристалла кетопрофена лизина, габапентина, индометацина или несущей среды. Каждая временная точка или столбик представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM для шести (несущая среда)/восьми (лекарственное средство) крыс.  $P < 0,05$  рассматривали как статистическую значимость и рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим post-hoc-тестом Бонферрони. \* по сравнению с несущей средой, ° по сравнению с индометацином, § по сравнению со смесью 1:1 формы I сокристалла кетопрофена лизина и габапентина.

Фигура 14: гистограмма %-ного уменьшения объема лапы на модели отека лапы крысы, вызванного каррагинаном, индуцированного сокристаллом 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин, смесью 1:1 формы I сокристалла кетопрофена лизина и габапентина, формой I сокристалла кетопрофена лизина, габапентином, индометацином или несущей средой, через 3, 4 и 5 часов после инъекции каррагинана. Каждая временная точка или столбик представляет собой среднее значение  $\pm$  SEM для шести (несущая среда)/восьми (лекарственное средство) крыс.  $P < 0,05$  рассматривали как статистическую значимость и рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим post-hoc-тестом Бонферрони. \* по сравнению с несущей средой, ° по сравнению с индометацином, § по сравнению со смесью 1:1 формы I сокристалла кетопрофена лизина и габапентина.

Фигура 15: график зависимости противовоспалительного обезболивающего действия сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин или формы I сокристалла кетопрофена лизина и добавок ГАМК по сравнению с формой I сокристалла кетопрофена лизина, габапентином, индометацином или несущей средой на реакцию отмены крысы (g) после внутриводной инъекции 1% каррагинана. Каждая временная точка или столбик представляет собой среднее значение  $\pm$  SEM для шести (несущая среда)/восьми (лекарственное средство) крыс.  $P < 0,05$  рассматривали как статистическую значимость и рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим многократным сравнительным post-hoc тестом Тьюки \* по сравнению с несущей средой, § по сравнению со смесью 1:1 формы I сокристалла кетопрофена лизина и габапентина, & по сравнению с формой I сокристалла кетопрофена лизина, ° по сравнению с индометацином.

Фигура 16: гистограмма эффекта лечения различными дозами сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин по изобретению и габапентина по сравнению с несущей средой при механической аллодинии, измеряемого как 50% порог отмены (g), через 1, 2, 3 и 6 часов после введения. Все значения представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM) в отдельных группах. Для сравнения между группами был применен однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием Даннета. Для сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин значимость оценивалась на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с габапентином и по сравнению с группой, получавшей несущую среду. Для группы, получавшей габапентин, значимость оценивалась на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с группой, получавшей несущую среду. Статистический анализ проводился с помощью GraphPad Prism 5.0.

Фигура 17: коэффициент проникновения габапентина в головной мозг (головной мозг/плазма, %) при пероральном введении отдельно и в виде сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 18: концентрация габапентина в головном мозге и плазме при введении в виде физической смеси (MIX) габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина или в виде сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Фигура 19: концентрация кетопрофена в головном мозге и плазме при введении в виде физической смеси (MIX) габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина или в виде сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин.

Обозначения на фигурах: GAB габапентин; KL кетопрофен лизин; Со-xx сокристалл; MIX смесь; KL Со-xx сокристалл кетопрофена лизина; К-L-GAB Со-xx сокристалл кетопрофен-лизин-габапентин; KL Со-xx-GAB MIX смесь сокристалла кетопрофена с габапентином.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Объектом настоящего изобретения является сокристалл габапентина, кетопрофена и лизина, где молярное соотношение компонентов составляет 1:1:1.

В соответствии с твердотельным  $^{13}\text{C}$ -ЯМР анализом, приведенным в экспериментальной части, в настоящем сокристалле кетопрофена карбоксильная группа депротонирована и взаимодействует с протонированной группой  $\epsilon\text{-NH}_3^+$  лизина через ионные связи, образуя нейтральную соль. Нейтральная соль кетопрофена лизина взаимодействует с габапентином посредством неионных связей.

Сокристалл по настоящему изобретению дополнительно характеризующийся следующими пиками дифракции XRPD: 3,6, 9,5, 9,6, 18,5 и 20,0 градусов 2-тета с погрешностью значения, указанного для каждого пика как  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, предпочтительно, дополнительно характеризующийся следующими пиками дифракции XRPD: 15,4, 17,8, 21,0, 21,8 и 24,2 градусов 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, как показано на фигуре 1 и в таблице 2.

Эта кристаллическая форма сокристалла по изобретению называется в настоящем документе формой I.

Другие полиморфы настоящего сокристалла также входят в объем изобретения.

Сокристалл по настоящему изобретению дополнительно характеризуется термограммой DSC, показанной на фигуре 2, с острым эндотермическим пиком сокристалла, соответствующим температуре плавления при 141,4°C с началом при 136,9°C, термограммой TGA, представленной на фигуре 5, спектрами Фурье и ИК-Фурье комбинационного рассеяния с типичными полосами поглощения, представленными в таблицах 6 и 7, спектром  $^1\text{H}$ -ЯМР в растворе, представленным на фигуре 8 и соответствующими значениями в таблице 8, и/или твердотельным  $^{13}\text{C}$  CPMAS анализом, представленным на фигурах 9-11 и соответствующими значениями в таблице 9.

В сокристалле по изобретению кетопрофен может быть рацемическим (S, R) кетопрофеном, (S)-кетопрофеном или (R)-кетопрофеном или любой их смесью.

В одном варианте осуществления изобретения кетопрофен представляет собой (S)-кетопрофен (также называемый DexKetoprofen).

В другом варианте осуществления изобретения кетопрофен представляет собой (R)-кетопрофен.

В сокристалле по изобретению лизин может быть рацемическим (S, R) лизином, (S) лизином или (R) лизином или любой их смесью, предпочтительно, представляет собой природную аминокислоту (S)-лизин, также называемую L-лизин.

В одном варианте осуществления изобретения сокристалл по изобретению содержит (S)-кетопрофен.

В одном варианте осуществления изобретения сокристалл по изобретению содержит (S)-лизин.

В одном варианте осуществления изобретения сокристалл по изобретению содержит (S)-кетопрофен и (S)-лизин.

Сокристалл по настоящему изобретению может существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы.

Сокристалл по настоящему изобретению легко получить и он стабилен.

Сокристалл по настоящему изобретению будет демонстрировать улучшенные фармацевтические свойства, фармакокинетику и эффективность при болевых состояниях, особенно по сравнению с габапентином или кетопрофеном по отдельности и, что удивительно, даже по сравнению с их смесью, как описано в экспериментальном разделе далее.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения сокристалла по изобретению, который включает:

- a) суспендирование габапентина, кетопрофена и лизина в подходящем растворителе,
- b) растворение габапентина, кетопрофена и лизина, необязательно, путем нагревания суспензии, необязательно, при перемешивании, до получения прозрачного раствора,
- c) последующее охлаждение раствора и

d) необязательное добавление антирастворителя.

В настоящем способе исходным продуктом для кетопрофена может быть свободная кислота кетопрофена или соль кетопрофена, предпочтительно, лизинат кетопрофена, или сокристалл кетопрофена лизина. В случае свободной кислоты кетопрофена или соли кетопрофена, отличной от лизината, добавляют лизин, предпочтительно, в его нейтральной форме. Лизин, предпочтительно, используют в том же молярном количестве, что и кетопрофен.

На стадии а) настоящего способа молярное соотношение габапентина и кетопрофена составляет, предпочтительно, в диапазоне между 1:1 и 1,5:1, более предпочтительно, в диапазоне между 1:1 и 1,2:1, даже более предпочтительно, составляет около 1:1.

В одном варианте осуществления изобретения молярное соотношение габапентин:кетопрофен:лизин на стадии а) составляет около 1:1:1.

В настоящем способе подходящими растворителями являются спирты, предпочтительно, метанол и этанол, сложные эфиры, предпочтительно, этилацетат, простые эфиры, предпочтительно, тетрагидрофуран и трет-бутилметилвый эфир, или ароматические растворители, предпочтительно, толуол.

Предпочтительно, стадию b) проводят при нагревании при температуре кипения растворителя.

Предпочтительно, раствор со стадии b) охлаждают до комнатной температуры.

Предпочтительно, раствор со стадии b) охлаждают до комнатной температуры и фильтруют.

Предпочтительно, осаждению сокристаллов способствует добавление антирастворителя.

Настоящий способ позволяет получить сокристаллы по изобретению с высокими выходами. Он прост и легко масштабируется на промышленном уровне.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения на стадии а) способа по изобретению кетопрофен и лизин могут присутствовать в виде предварительно образованной соли или сокристалла в любой полиморфной форме.

Исходные продукты для получения сокристалла по настоящему изобретению габапентин, кетопрофен и соль или сокристалл кетопрофена и лизина могут быть получены в соответствии с ранее опубликованными способами синтеза, хорошо известными химику-органику.

Лизиновая соль кетопрофена может быть получена как описано, например, в GB1497044A и BE882889.

Форма I сокристалла кетопрофена лизина может быть получена как описано, например, в европейской патентной заявке № EP18215336.1 или в международной патентной заявке PCT/EP2019/025464.

Форма IV сокристалла кетопрофена лизина может быть получена как описано, например, в EP19219293.8.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления изобретения указанный кетопрофен представляет собой свободную кислоту и/или указанный лизин находится в нейтральной форме.

В настоящем способе получения габапентин, предпочтительно, используют в его нейтральной форме (внутренняя цвиттер-ионная соль) или в любой кислотной или основной солевой форме, например, в виде гидрохлорида габапентина или натриевой соли габапентина.

Предпочтительно, габапентин используют в нейтральной форме.

Габапентин может быть в любой полиморфной форме.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей сокристалл кетопрофен-лизин-габапентин согласно настоящему изобретению, в частности, сокристалл кетопрофен-лизин-габапентин, определенный выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Например, композиция согласно настоящему изобретению может содержать 0,5-60% по массе сокристаллов, определенных в настоящем документе, и 40-99,5% по массе одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Выбор эксципиентов будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в любой форме, подходящей для применения к людям и/или животным, предпочтительно людям, включая младенцев, детей и взрослых, и могут быть получены стандартными способами, известными специалистам в данной области.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, предпочтительно, представляет собой твердую композицию для перорального применения, такую как, например, капсула, пеллет, таблетка, облатка, жевательные лекарственные формы, порошок, пастилка, гранулы, растворимый в ротовой полости гранулят, суспензия, эмульсия, спрей или в виде сухой порошкообразной формы, подлежащей восстановлению жидкой средой.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как наполнители, связующие вещества, глиданты, разрыхлители, агенты, регулирующие текучесть, и антиадгезивы.

Подходящие эксципиенты, например, описаны A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, и Pharmaceutical Press, London.

Подходящими наполнителями являются, например, лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, дигидрат двухосновного фосфата кальция и гидрофосфат кальция.

Наполнители могут присутствовать в количестве 0-80% по массе, предпочтительно, в количестве 10-60% по массе от общей массы композиции.

Подходящими связующими являются, например, поливинилпирролидон, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, сахара, декстран, кукурузный крахмал, желатин, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, прежелатинизированный крахмал.

Связующие могут присутствовать в количестве 0-80% по массе, предпочтительно, в количестве 10-60% по массе от общей массы композиции.

Связующие вещества обычно используются для придания когезивных свойств составу таблеток.

Подходящими глидантами являются, например, соли щелочноземельных металлов и жирных кислот, таких как стеариновая кислота, например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия.

Глидant может присутствовать, например, в количестве 0-2% по массе, предпочтительно, в количестве 0,5-1,5% по массе от общей массы композиции.

Подходящими разрыхлителями являются, например, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), карбоксиметилгликолят натрия, гликолят крахмала натрия, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, низший алкилзамещенный гидроксипропилцеллюлоза, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия и бикарбонат натрия.

Разрыхлитель может присутствовать в количестве 0-20% по массе, предпочтительно, в количестве 1-15% по массе от общей массы композиции.

Подходящим агентом, регулирующим текучесть, является, например, коллоидный диоксид кремния. Агент, регулирующей текучесть, может присутствовать в количестве 0-8% по массе, предпочтительно, в количестве 0,1-3% по массе от общей массы этой композиции.

Подходящим антиадгезивом является, например, тальк. Антиадгезив может присутствовать в количестве 0-5% по массе, предпочтительно, в количестве 0,5-3% по массе от общей массы композиции.

Твердая композиция может иметь покрытие, предпочтительно, пленочное покрытие.

Подходящим покрывающим агентом являются, например, производные целлюлозы, поли(мет)акрилат, поливинилпирролидон, поливинилацетатфталат и/или шеллак или натуральные каучуки, такие как каррагинан.

Существует много ситуаций, при которых будет выгодно или даже необходимо доставлять сокристаллы по настоящему изобретению в виде твердого вещества, например, путем установки твердой композиции имплантата в подходящие ткани или полости тела.

Имплантат может содержать матрицу из биосовместимых и биоразлагаемых материалов, в которой диспергированы частицы сокристалла по настоящему изобретению, или в которой, возможно, заключены глобулы или изолированные ячейки жидкой смеси настоящего сокристалла. Желательно, чтобы матрица расщеплялась и полностью усваивалась организмом. Состав матрицы также, предпочтительно, выбирают таким образом, чтобы обеспечить контролируемое, пролонгированное и/или отсроченное высвобождение сокристаллов по настоящему изобретению в течение длительных периодов.

Альтернативно, сокристаллы по изобретению могут быть получены в виде твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают

Настоящую композицию можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально, эпидермально, субэпидермально или трансдермально.

Настоящую композицию можно вводить сублингвально или в виде суппозитория.

Типичные составы для этой цели включают нанесение на кожу, точечное нанесение, обмакивание, спрей, мусс, шампунь, порошковый состав, гели, гидрогели, лосьоны, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, пластины, имплантаты, депо, губки, волокна, бинты, микроэмульсии или растворимые в ротовой полости грануляты. Также можно использовать липосомы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой твердую композицию для немедленного приготовления раствора для перорального или парентерального введения, например, для введения путем внутримышечной, внутривенной или внутривенной инъекции.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена способами, хорошо известными специалисту в данной области.

Композиция по изобретению может быть немедленного, отсроченного, модифицированного, замедленного, импульсного или контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления фармацевтическая композиция по изобретению может содержать сокристалл по изобретению и по меньшей мере другой фармацевтически активный ингредиент.

Другой фармацевтически активный ингредиент будет определяться обстоятельствами, при которых вводят терапевтическое средство по настоящему изобретению.

Еще одним объектом изобретения по настоящему изобретению является сокристалл по изобретению для применения в качестве лекарственного препарата.

Медицинское применение может быть лечебным, профилактическим или паллиативным.

Соединение двух активных ингредиентов в одном кристалле обладает рядом преимуществ для данного медицинского применения.

Во-первых, габапентин и кетопрофен лизина, будучи связанными в сокристалле, часто ведут себя как единое химическое целое, что облегчает лечение, рецептуру, дозировку и т.д.

Кроме того, два активных ингредиента дополняют друг друга при лечении, особенно боли, но, возможно, также и различных других заболеваний или симптомов.

Еще одним преимуществом является то, что сочетание двух активных ингредиентов в один уникальный вид может обеспечить лучшую фармакокинетику/фармакодинамику (PKPD), включая также лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер, что помогает при лечении боли.

Сокристалл и композиция по настоящему изобретению демонстрируют синергетическую активность активных ингредиентов габапентина и кетопрофена лизина, как показано в настоящем исследовании по прогнозированию боли и воспаления.

Этот неожиданный синергизм обеспечивает повышенную клиническую эффективность по сравнению с отдельными компонентами сокристалла при раздельном введении или уменьшение требуемой дозы каждого соединения, что приводит к уменьшению побочных эффектов при сохранении или усилении клинической эффективности соединений и лечения.

Например, у пациента может наблюдаться улучшение путем снижения частоты и тяжести боли и/или воспаления. Кроме того, пациент может получить пользу от более продолжительного действия лечения сокристаллами, чем от лечения габапентином или кетопрофеном лизина или их комбинацией.

Квалифицированному специалисту, такому как врач или ветеринар, необходимо не только определить предпочтительный путь введения и соответствующую лекарственную форму и количество, но указанный специалист также должен определить режим дозирования.

Суточная доза для людей и животных может варьироваться в зависимости от факторов, которые зависят от соответствующего вида, или других факторов, таких как возраст, пол, вес или степень болезни и так далее.

Суточная доза сокристалла согласно изобретению для человека, предпочтительно, соответствует форме кислоты кетопрофена в количестве от 25 до 200 мг, предпочтительно, от 50 до 150 мг, более предпочтительно, 50 мг, от 1 до 8 раз в день, предпочтительно, от 1 до 4 раз в день, что приводит к очень низкому общему количеству габапентина по сравнению с обычной дозой только габапентина.

Еще одним объектом изобретения по настоящему изобретению является сокристалл по изобретению для применения при лечении боли и/или воспаления.

Сокристалл и композиция по настоящему изобретению, предпочтительно, используются для лечения боли, предпочтительно, острой или хронической боли и воспаления, предпочтительно, нейровоспаления.

Предпочтительно, указанная боль выбрана из головной боли, зубной боли, менструальной боли, мышечной боли, нейропатической боли, диабетической боли,



нейропатии, боли, связанной с нейровоспалением, раковой боли, остеоартрита, боли в пояснице, ишиалгии, фибромиалгии, невралгии тройничного нерва; послеоперационной и послехирургической боли, постгерпетической невралгии, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, замороженного плеча, фантомной боли в конечностях или боли при ВИЧ.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения боли и/или воспаления, включающий введение пациенту эффективного количества сокристалла по изобретению.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Далее описано получение сокристаллов габапентина, кетопрофена и лизина, их аналитическая и биологическая характеристика.

#### 1. Синтез сокристаллов кетопрофен-лизин-габапентин

Форму I сокристалла кетопрофена лизина (3,028 г, 1,05 экв.), полученную, как описано в Европейской патентной заявке № EP18215336.1 или в международной патентной заявке РСТ/EP2019/025464, и габапентин (1,233 г, 1,0 экв.) растворяли в 60 мл кипящего метанола. Прозрачному раствору давали остыть при комнатной температуре, подвергали полирующей фильтрации (фильтр для ВЭЖХ 0,45 мкм) и затем при перемешивании добавляли к 240 мл ТГФ. Осаждение твердого вещества происходило примерно через 30 минут, и суспензию перемешивали при температуре 25°C в течение 5 часов (300 об/мин). Твердый продукт выделяли вакуумной фильтрацией на бумажном фильтре, промывали метанолом (2×3 мл) и затем отжимали в токе азота в течение примерно 10 минут. Твердое вещество осторожно измельчали, а затем сушили при температуре 40°C и 30 мбар в течение ночи с получением 3,57 г целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (выход: 87%).

2. XRPD-анализ. XRPD-анализ проводили с помощью следующего прибора и в условиях, указанных в таблице 1 ниже:

Таблица 1

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Тип прибора:             | Rigaku MiniFlex600       |
| Область применения SW:   | Руководство Miniflex     |
| Детали измерения         |                          |
| Тип измерения:           | Однократное сканирование |
| Режим выборки:           | Отражение                |
| Сканирование             |                          |
| Диапазон сканирования:   | 3,000-40,000° (2θ)       |
| Размер шага:             | 0,01° (2θ)               |
| Скорость:                | 10,0°/мин (2θ)           |
| Режим сканирования:      | Непрерывный              |
| Используемая длина волны |                          |

|                                                     |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предполагаемый тип длины волны:                     | K $\alpha$ 1                                                                                                              |
| K $\alpha$ 1:                                       | 1,540598 Å                                                                                                                |
| K $\alpha$ 2:                                       | 1,544426 Å                                                                                                                |
| Отношение интенсивностей K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1: | 0,50                                                                                                                      |
| K $\alpha$ :                                        | 1,541874 Å                                                                                                                |
| K $\alpha$ :                                        | 1,392250 Å                                                                                                                |
| Детали прибора                                      |                                                                                                                           |
| Генератор рентгеновского излучения                  |                                                                                                                           |
| Выходное напряжение трубки:                         | 40 кВ                                                                                                                     |
| Выход трубки:                                       | 15 мА                                                                                                                     |
| Способ генерации высокого напряжения:               | Высокочастотный метод Кокрофта-Уолтона                                                                                    |
| Стабильность:                                       | В пределах $\pm 0,05\%$ как для напряжения трубки, так и для тока трубки, с учетом $\pm 10\%$ изменения входной мощности. |
| Рентгеновская трубка                                |                                                                                                                           |
| Название:                                           | Toshiba Analix типа A-26L                                                                                                 |
| Материал анода:                                     | Cu                                                                                                                        |
| Максимальная мощность:                              | 0,60 кВт                                                                                                                  |
| Размер фокусировки:                                 | 1×10 мм                                                                                                                   |
| Фильтр K $\beta$                                    |                                                                                                                           |
| Название:                                           | Ni-фильтр                                                                                                                 |
| Толщина (мм):                                       | 0,015                                                                                                                     |
| Материал:                                           | Ni                                                                                                                        |
| Гониометр (устройство для измерения угла наклона)   |                                                                                                                           |
| Тип:                                                | Вертикальный $\theta/2\theta$                                                                                             |
| Радиус гониометра:                                  | 150 мм                                                                                                                    |
| Ось сканирования:                                   | $\theta/2\theta$ связана                                                                                                  |
| Диапазон сканирования $2\theta$ :                   | от $+2^\circ$ до $+140^\circ$                                                                                             |
| Минимальный угол шага оси $\theta/2\theta$ :        | $0,005^\circ$ ( $2\theta$ )                                                                                               |
| Скорость позиционирования:                          | $500^\circ/\text{мин}$ ( $2\theta$ )                                                                                      |

|                                          |                                   |
|------------------------------------------|-----------------------------------|
| Скорость сканирования:                   | От 0,01 до 100°/мин               |
| Исходный угол:                           | $2\theta=10^\circ$                |
| Угол съемки рентгеновского снимка:       | $6^\circ$ (фиксированный)         |
| Щель                                     |                                   |
| DS:                                      | $1,25^\circ$                      |
| HS:                                      | 10,0 мм                           |
| SS:                                      | нет (открыто)                     |
| RS:                                      | нет (открыто)                     |
| Щель Соллера на стороне фронта импульса: | $2,5^\circ$                       |
| Щель Соллера на приемной стороне:        | $2,5^\circ$                       |
| Детектор                                 |                                   |
| Название:                                | Сверхскоростной 1D-детектор D/TeX |
| Материал окна:                           | Be                                |
| Эффективный размер окна:                 | 13 мм (В)×20 мм (Ш)               |
| Размеры:                                 | 80 мм (Д)                         |

Порошковая рентгеновская дифрактограмма сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин представлена на фигуре 1.

Перечень пиков XRPD сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин представлен в таблице 2 далее:

Таблица 2. Перечень пиков XRPD сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

| Положение<br>[ $2\theta$ .] | Высота [имп.] | FWHM [ $2\theta$ .] | Межатомное<br>расстояние [Å] | Относит.<br>интенсив. [%] |
|-----------------------------|---------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|
| 3,6243                      | 1256,24       | 0,1968              | 24,37916                     | 44,29                     |
| 7,0534                      | 51,19         | 0,2362              | 12,53275                     | 1,80                      |
| 9,5000                      | 1801,29       | 0,0590              | 9,30996                      | 63,50                     |
| 9,6233                      | 1516,24       | 0,1574              | 9,19092                      | 53,45                     |
| 10,4680                     | 79,87         | 0,2755              | 8,45111                      | 2,82                      |
| 12,6639                     | 20,59         | 0,3149              | 6,99015                      | 0,73                      |
| 15,3950                     | 747,19        | 0,1771              | 5,75573                      | 26,34                     |
| 17,3403                     | 289,20        | 0,1968              | 5,11416                      | 10,20                     |
| 17,7614                     | 424,90        | 0,1574              | 4,99385                      | 14,98                     |
| 18,4902                     | 2836,52       | 0,2165              | 4,79862                      | 100,00                    |

|         |         |        |         |       |
|---------|---------|--------|---------|-------|
| 20,0384 | 1179,99 | 0,1378 | 4,43123 | 41,60 |
| 21,0169 | 1119,87 | 0,2362 | 4,22708 | 39,48 |
| 21,8156 | 341,15  | 0,0984 | 4,07409 | 12,03 |
| 24,1842 | 423,80  | 0,3542 | 3,68017 | 14,94 |
| 24,9285 | 267,14  | 0,3149 | 3,57196 | 9,42  |
| 25,5929 | 147,96  | 0,1574 | 3,48072 | 5,22  |
| 26,3078 | 57,71   | 0,2362 | 3,38773 | 2,03  |
| 28,2213 | 282,35  | 0,3542 | 3,16223 | 9,95  |
| 29,3116 | 215,34  | 0,1181 | 3,04704 | 7,59  |
| 30,1350 | 117,37  | 0,2755 | 2,96564 | 4,14  |
| 31,1559 | 65,10   | 0,4723 | 2,87075 | 2,30  |
| 33,1403 | 60,48   | 0,3149 | 2,70325 | 2,13  |
| 35,1961 | 38,04   | 0,3936 | 2,54992 | 1,34  |
| 36,3378 | 93,22   | 0,4723 | 2,47238 | 3,29  |
| 37,3924 | 85,73   | 0,2362 | 2,40505 | 3,02  |
| 38,7653 | 45,33   | 0,2362 | 2,32297 | 1,60  |

### 3. Термический анализ

#### Анализ DSC

Анализ проводили с помощью прибора DSC Mettler Toledo DSC1.

Образец взвешивали в алюминиевой чашке, герметично закрытой алюминиевой крышкой. Анализ проводили путем нагревания образца от температуры 25°C до 320°C со скоростью 10°C/мин в условиях, показанных в таблице 3 ниже:

Таблица 3

| Температурные данные              |                         |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Диапазон температур               | от -40°C до 450°C       |
| Точность измерения температуры    | ±0,2 К                  |
| Погрешность измерения температуры | ±0,02 К                 |
| Разрешение по температуре печи    | ±0,00006 К              |
| Скорость нагрева                  | от 0,02 до 300 К/мин    |
| Скорость охлаждения               | от 0,02 до 50 К/мин     |
| Время охлаждения                  | 5 мин (от 100°C до 0°C) |
| Калориметрические данные          |                         |
| Тип датчика                       | FRS5                    |
| Материал датчика                  | Керамика                |
| Количество термопар               | 56                      |

|                                       |                |
|---------------------------------------|----------------|
| Постоянная времени сигнала            | 1,8 с          |
| Пик индия (отношение высоты к ширине) | 17             |
| Разрешение TAWN                       | 0,12           |
| Чувствительность                      | 11,9           |
| Разрешение                            | 0,04 мкВт      |
| Цифровое разрешение                   | 16,8 млн точек |

Анализ проводили на образцах сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин (фигура 2), формы I сокристалла кетопрофена лизина (фигура 3) и габапентина (фигура 4).

#### Термогравиметрический анализ TGA

Анализ проводили с использованием прибора Mettler Toledo TGA/DSC1.

Образец взвешивали в алюминиевой чашке, герметично закрытой алюминиевой перфорированной крышкой. Анализ проводили путем нагревания образца от температуры 25°C до 320°C со скоростью 10°/мин в условиях, показанных в таблице 4 ниже:

Таблица 4

| Температурные данные              |                                                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Диапазон температур               | от RT до 1100°C                                  |
| Точность измерения температуры    | ±1 K                                             |
| Погрешность измерения температуры | ±0,4 K                                           |
| Скорость нагрева                  | от 0,02 до 250 K/мин                             |
| Время охлаждения                  | от 20 мин (от 1100 до 100°C)                     |
| Объем образца                     | ≤100 мкл                                         |
| Специальные режимы                |                                                  |
| Автоматизация                     | 34 положения образцов                            |
| TGA-FTIR                          | в сочетании со спектрометром Thermo Nicolet iS10 |
| Данные баланса                    | XP5                                              |
| Диапазон измерения                | ≤5 г                                             |
| Разрешение                        | 1,0 мкг                                          |
| Точность взвешивания              | 0,005%                                           |
| Погрешность взвешивания           | 0,0025%                                          |
| Внутренние кольцевые грузики      | 2                                                |
| Воспроизводимость кривой для фона | Лучше, чем ±10 мкг во всем диапазоне температур  |

Анализ TG проводили на образцах сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин (фигура 5, образец 10,33 мг, левый предел 113,90°C, правый предел 211,31°C), формы I сокристалла кетопрофена лизина (фигура 6, образец 12,32 мг, левый предел 144,51°C, правый предел 207,29°C) и габапентина (фигура 7, образец 16,67 мг, левый предел 160,49°C, правый предел 198,27°C). На фигурах 5 и 6 показаны термограммы как TG (сплошная линия), так и dTG (пунктирная линия), полученные для образцов.

Анализ TG сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин согласно изобретению не показывает потери массы при температурах ниже точки плавления (см. фигуру 4).

#### Анализ выделяющегося газа (EGA)

Анализ EGA проводили на образце сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин.

Термограмма DSC на фигуре 2 показала одно эндотермическое событие при 141,4°C (начало 136,9°C), связанное с плавлением и разложением образца. Этот пик явно отличался от эндотермических пиков термограмм габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина, показанных на фигуре 3.

Анализ TG сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин подтвердил наличие безводного соединения (фигура 5).

Анализ EG показал наличие в выделившемся газе характерных продуктов разложения как габапентина, так и формы I сокристалла кетопрофена лизина (фигура не показана).

#### 4. Рамановская спектроскопия с преобразованием Фурье и инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

Спектры комбинационного рассеяния регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet iS50. Источником возбуждения служил Nd-YAG-лазер (1064 нм) в конфигурации обратного рассеяния (180°). Диаметр сфокусированного лазерного луча составлял прибл. 50 мм и спектральное разрешение 4 см<sup>-1</sup>. Спектры регистрировались при мощности лазера на образце прибл. 100 мВт.

#### Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

Анализ проводился с использованием прибора Thermo Nicolet iS50 - модуль ATR Spectrometer, оснащенный Smart Performer Diamond, детектором DTGS KBr, ИК-источником, светоделителем KBr, в условиях, показанных в таблице 5 ниже:

Таблица 5

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Информация о сборе данных         |           |
| Количество сканирований образцов: | 32        |
| Количество фоновых сканирований:  | 32        |
| Длина коллекции:                  | 47,29 сек |
| Разрешение:                       | 4,000     |
| Уровней заполнения нуля:          | 2         |
| Количество точек сканирования:    | 16672     |
| Количество точек FFT:             | 65536     |

|                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| Частота лазера:                  | 15798,3 см <sup>-1</sup> |
| Положение пика интерферограммы:  | 8192                     |
| Аподизация:                      | N-B сильная              |
| Коррекция фазы:                  | Мерц                     |
| Количество фоновых сканирований: | 32                       |
| Фоновое усиление:                | 1,0                      |
| Усиление образца:                | 8                        |
| Диафрагма                        | 100                      |
| Оптическая скорость              | 0,6329                   |

Перечень пиков спектра комбинационного рассеяния сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин представлена в таблице 6 далее:

Таблица 6: Перечень пиков комбинационного рассеяния сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

| Положение (см <sup>-1</sup> ) | Интенсивность | Положение (см <sup>-1</sup> ) | Интенсивность |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| 272                           | 14,482        | 1265                          | 15,288        |
| 290                           | 15,262        | 1281                          | 19,151        |
| 350                           | 8,548         | 1315                          | 17,851        |
| 373                           | 9,146         | 1346                          | 12,275        |
| 410                           | 12,010        | 1362                          | 12,462        |
| 507                           | 9,469         | 1396                          | 15,608        |
| 618                           | 16,350        | 1449                          | 40,732        |
| 711                           | 18,962        | 1490                          | 8,848         |
| 723                           | 15,118        | 1598                          | 97,480        |
| 759                           | 9,965         | 1652                          | 58,327        |
| 783                           | 8,629         | 2723                          | 9,298         |
| 820                           | 8,798         | 2771                          | 11,471        |
| 884                           | 15,143        | 2863                          | 55,705        |
| 912                           | 10,347        | 2929                          | 93,607        |
| 976                           | 15,373        | 2967                          | 51,194        |
| 1001                          | 116,397       | 3005                          | 21,687        |
| 1032                          | 22,031        | 3064                          | 78,264        |
| 1056                          | 15,102        |                               |               |

Перечень пиков спектра инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин представлен в таблице 7 далее:

Таблица 7: Перечень пиков инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

| Положение (см <sup>-1</sup> ) | Интенсивность | Положение (см <sup>-1</sup> ) | Интенсивность |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| 420                           | 61,320        | 1076                          | 87,549        |
| 479                           | 86,959        | 1089                          | 86,128        |
| 496                           | 84,511        | 1114                          | 90,673        |
| 508                           | 83,197        | 1142                          | 85,854        |
| 556                           | 78,060        | 1158                          | 83,571        |
| 579                           | 84,959        | 1179                          | 85,407        |
| 603                           | 85,297        | 1204                          | 85,563        |
| 619                           | 82,829        | 1243                          | 72,908        |
| 641                           | 75,429        | 1281                          | 63,418        |
| 654                           | 84,715        | 1317                          | 73,752        |
| 691                           | 65,138        | 1359                          | 64,089        |
| 700                           | 62,820        | 1391                          | 54,270        |
| 709                           | 62,038        | 1426                          | 78,288        |
| 741                           | 86,760        | 1450                          | 71,708        |
| 777                           | 84,071        | 1474                          | 67,220        |
| 828                           | 88,929        | 1501                          | 58,164        |
| 841                           | 90,789        | 1508                          | 57,858        |
| 881                           | 80,755        | 1542                          | 63,709        |
| 910                           | 87,977        | 1578                          | 74,234        |
| 928                           | 88,449        | 1596                          | 77,930        |
| 944                           | 88,718        | 1628                          | 69,686        |
| 963                           | 87,854        | 1649                          | 74,257        |
| 999                           | 90,389        | 2600                          | 83,830        |
| 1028                          | 89,041        | 2850                          | 79,325        |
| 1060                          | 86,249        | 2929                          | 76,320        |

##### 5. ЯМР в растворе и твердотельный ЯМР

Спектры <sup>1</sup>H-ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали в указанном растворителе с тетраметилсиланом (ТМС) в качестве внутреннего стандарта на приборе Bruker Avance3 400 МГц. Химические сдвиги указываются в миллионных долях (м.д.) по отношению к внутреннему стандарту. Используются следующие сокращения: с=синглет, д=дуплет, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, дд=дуплет дублета, шир=широкий. Константы связи (значения J) даны в герцах (Гц).



Твердотельные спектры  $^{13}\text{C}$  CPMAS кетопрофен-лизин-габапентина и чистого габапентина были получены с помощью прибора Jeol ECZR 600, работающего на частотах 600,17 и 150,91 МГц соответственно для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Образцы порошка были упакованы в цилиндрический ротор из оксида циркония с наружным диаметром 3,2 мм и объемом 60 мкл. Из каждой партии отбирали пробу и без дополнительной подготовки использовали для заполнения ротора. Спектры  $^{13}\text{C}$  CPMAS были получены при комнатной температуре при скорости вращения 20 кГц с использованием последовательности импульсов линейной кросс-поляризации с импульсом  $^1\text{H}$  под углом  $90^\circ$  длительностью 2,1 мкс и временем контакта 3,5 мс. Использовалась оптимизированная задержка рециркуляции 5,7 (кетопрофен-лизин-габапентин) или 100 с (GAB) для количества сканирований 2200 (кетопрофен-лизин-габапентин) или 20 (GAB). Для каждого спектра использовалась схема развязки двухимпульсной фазовой модуляции (TRPM) с радиочастотным полем 108,5 кГц. Шкала химического сдвига  $^{13}\text{C}$  калибрована по метиленовому сигналу внешнего стандарта глицина (при 43,7 м.д.). Что касается анализа  $^{13}\text{C}$   $T_1$ - $^1\text{H}$ , было получено 12 спектров для 350 сканирований с различными задержками релаксации, входящими в диапазон 0,1-60 с и рассчитанными программой Delta v5.2.1 по экспоненциальному алгоритму. Спектры были получены при скорости вращения 20 кГц при комнатной температуре с использованием последовательности импульсов с нарастающей перекрестной поляризацией с импульсом  $^1\text{H}$   $90^\circ$  длительностью 2,1 мкс и временем контакта 2 мс.

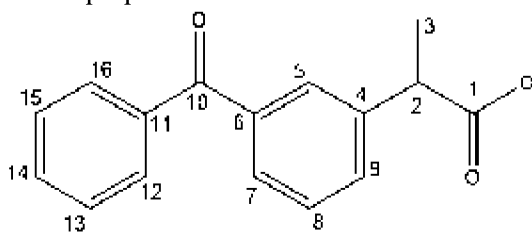
#### $^1\text{H}$ -ЯМР спектр сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин подтвердил сопутствующее присутствие в образце сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин со стехиометрией 1:1:1. Также могут быть обнаружены следы остаточного метанола (примерно 0,2% масс./масс.).

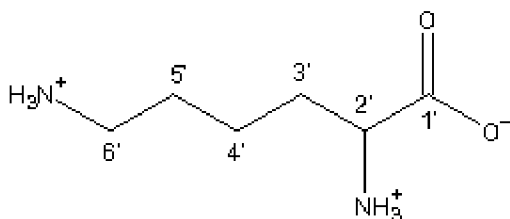
Мультиплетность и отнесение сигналов в соответствии с нумерацией атомов показаны на схеме 1.

Схема 1

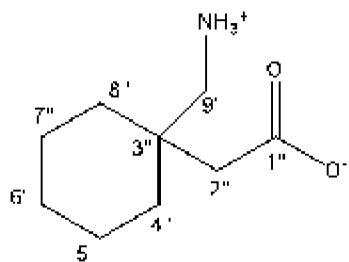
Кетопрофен



Лизин



Габапентин



представлены в таблице 8 далее:

Таблица 8:  $^1\text{H}$ -ЯМР

| $\delta$ м.д.                 | Мультиплетность        | Отнесение сигналов спектра                                                |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 7,76-7,78                     | м, 2H                  | Ar KET                                                                    |
| 7,68-7,72                     | м, 2H                  | Ar KET                                                                    |
| 7,60-7,63                     | м, 2H                  | Ar KET                                                                    |
| 7,47-7,57                     | м, 3H                  | Ar KET                                                                    |
| 3,70                          | т, $J=6,4$ Гц, 1H      | CH (2') LYS                                                               |
| 3,69                          | кварт., $J=7,2$ Гц, 1H | CH (2) KET                                                                |
| 2,98                          | т, $J=7,6$ Гц, 2H      | CH <sub>2</sub> (6') LYS                                                  |
| 2,96                          | с, 2H                  | CH <sub>2</sub> (9'') GAB                                                 |
| 2,38                          | с, 2H                  | CH <sub>2</sub> (2'') GAB                                                 |
| 1,79-1,92                     | м, 2H                  | CH <sub>2</sub> (5') LYS                                                  |
| 1,68                          | квинт., $J=7,6$ Гц, 2H | CH <sub>2</sub> (3') LYS                                                  |
| 1,40                          | д, $J=7,2$ Гц, 3H      | CH <sub>3</sub> (3) KET                                                   |
| 1,29-1,52                     | м, 12H                 | 5 CH <sub>2</sub> (4'', 5'', 6'', 7'', 8'') GAB; CH <sub>2</sub> (4') LYS |
| Соотношение KET:LYS:GAB 1:1:1 |                        |                                                                           |

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин показан на фигуре 6.

#### Твердотельный $^{13}\text{C}$ CPMAS спектр сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

Новая гомогенная фаза кетопрофен-лизин-габапентина была подтверждена спектрами  $^{13}\text{C}$ -CPMAS. Стехиометрия оценивалась как 1:1:1 с одной независимой молекулой кетопрофена, лизина и габапентина в элементарной ячейке.

Карбоксильная группа кетопрофена депротонирована и взаимодействует с протонированной группой  $\varepsilon\text{-NH}_3^+$  лизина через ионные связи, образуя нейтральную соль. Нейтральная соль кетопрофен-лизин взаимодействует с габапентином через неионные связи, образуя сокристалл. И лизин, и габапентин находятся в цвиттер-ионном состоянии в новой кристаллической форме.

В таблице 9 ниже обобщены характерные резонансы твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР:

Таблица 9: твердотельный  $^{13}\text{C}$  ЯМР

| $^{13}\text{C}$ $\delta$ (м.д.) | Отнесение сигналов спектра |
|---------------------------------|----------------------------|
|---------------------------------|----------------------------|

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| 194,7 | 10                           |
| 181,2 | 1                            |
| 179,3 | 1"                           |
| 178,2 | 1'                           |
| 146,4 | Ароматический C <sub>q</sub> |
| 139,5 | Ароматический C <sub>q</sub> |
| 136,2 | Ароматический C <sub>q</sub> |
| 135,3 | Ароматический СН             |
| 132,6 | Ароматический СН             |
| 131,7 | Ароматический СН             |
| 130,4 | 3 Ароматический СН           |
| 128,1 | 2 Ароматический СН           |
| 125,4 | Ароматический СН             |
| 54,4  | 2'                           |
| 49,0  | 9"                           |
| 48,0  | 2                            |
| 42,3  | 6'                           |
| 38,4  | 2"+4" или 8"                 |
| 34,7  | 3' + 4" или 8"               |
| 34,3  | 6"                           |
| 30,7  | 5' + 3"                      |
| 26,6  | 4'                           |
| 25,5  | 3                            |
| 23,1  | 5" или 7"                    |
| 21,3  | 5" или 7"                    |

На фигуре 7 представлены спектры <sup>13</sup>C СРМАС ЯМР сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин и отделенных исходных продуктов, а именно, кетопрофена (KET), лизина (LYS) и габапентина (GAB).

Все сигналы в спектре сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин характеризуются близкими значениям <sup>1</sup>H T<sub>1</sub> (около 6,5 с), что означает активную спиновую диффузию между молекулами кетопрофена, лизина и габапентина, то есть одна и та же элементарная ячейка. На фигуре 10 показано увеличение карбоксильной области.

В этой увеличенной области наблюдались три отчетливых резонанса для карбоксильных/карбоксилатных групп, что свидетельствует о стехиометрическом соотношении 1:1:1 для системы кетопрофен-лизин-габапентин с одной независимой молекулой для каждого соединения.

Габапентин представляет собой цвиттер-ион в его чистой полиморфной форме II: его карбоксилатная группа остается депротонированной в кетопрофен-лизин-габапентине с минимальным сдвигом в сторону более высоких частот, что указывает на то, что химическое окружение СОО-фрагмента габапентина очень похоже между аддуктом и чистым реагентом.

Цвиттер-ионный карбоксилат лизина претерпевает сдвиг от 176,7 м.д. в чистом лизине до 178,2 м.д. в кетопрофен-лизин-габапентин, вероятно, из-за участия карбоксилатной группы в более сильных водородных связях, чем в исходном продукте. Предполагается, что лизин находится в цвиттер-ионной форме.

Наконец, карбоксильная группа кетопрофена, которая в чистом виде участвует в гомодимерном синтоне, падает до 181,2 м.д. в кетопрофен-лизин-габапентин, уменьшая его химический сдвиг почти на 3 м.д. Это убедительно свидетельствует о протонном переносе от СООН-фрагмента кетопрофена, который преобразуется в карбоксилатный фрагмент, к единственному возможному акцептору,  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> лизина.

На фигуре 11 показано сравнение карбоксильных участков сокристалла кетопрофена-лизина-габапентина по настоящему изобретению, сокристалла кетопрофена лизина (форма I) и лизиновой соли кетопрофена.

Сравнение сигналов на фигуре 11 подтверждает состояние депротонирования карбоксильной части кетопрофена в кетопрофен-лизин-габапентин. Действительно, химический сдвиг для соответствующего пика значительно больше похож на сдвиг карбоксилатной группы кетопрофена в соли кетопрофен-лизин, чем на сигнал нейтральной водородной связи СООН-группы кетопрофена в сокристалле кетопрофен-лизин.

#### 6. Исследование растворимости

Анализы растворимости выполняли с использованием автоматического потенциометрического титратора с использованием аппарата SiriusT3 (Pion Inc. Ltd., East Sussex, UK), оснащенного эталонным pH-электродом с двойным переходом Ag/AgCl, спектрометром Sirius D-PAS и датчиком мутности. pH-электрод калибровали титриметрически в диапазоне pH 1,8-12,2. Использовали верхнеприводную мешалку, а датчик температуры контролировал температуру в ходе анализа. Эксперименты по растворимости проводили в 1,5 мл 0,15М раствора KCl (вода ISA) в атмосфере азота при температуре 25±1°C. Все исследования проводились с использованием стандартизированных 0,5М КОН и 0,5М HCl в качестве реагентов для титрования. Анализы растворимости выполняли путем взвешивания 15-20 мг образцов порошка, образцы перемешивали при 800 об/мин и автоматически титровали от pH 11 до pH 1,5. Анализы растворимости выполняли путем взвешивания 15-20 мг образцов порошка, образцы перемешивали при 800 об/мин и автоматически титровали от pH 11 до pH 1,5.

#### Растворимость формы I сокристалла кетопрофена лизина и сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

Растворимость формы I сокристалла кетопрофена лизина и формы сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин измеряли при pH 1,2 (желудок), pH 4,5 (двенадцатиперстная

кишка), pH 6,5 (тощая кишка/подвздошная кишка), pH 7,4 (кровь) и pH 8,0 (толстая кишка). Образцы показали значительную разницу растворимости при всех значениях pH. Выше pH 5 (pKa кетопрофена 4,08) растворимость значительно увеличилась, и поэтому потребовались два графика с разным масштабом (см. фигуру 12). Растворимость сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин обычно в 2,5 раза выше, чем формы I сокристалла кетопрофена лизина.

Формы I сокристалла кетопрофена лизина при pH 1,2 показала значение растворимости  $0,1624 \pm 0,0016$  мг/мл, тогда как кетопрофен-лизин-габапентина  $0,4171 \pm 0,0312$  мг/мл.

В приведенной ниже таблице 10 показаны данные растворимости, полученные при наиболее характерном значении pH желудочно-кишечного тракта.

Таблица 10: Растворимость при различных рН (мг/мл)

|                                                     | рН 1,2<br>Желудок | рН 4,5<br>Двенадцатиперстная<br>кишка | рН 6,5<br>Тошная кишка/<br>подвздошная<br>кишка | рН 7,4<br>Кровь | рН 8,0<br>Толстая кишка |
|-----------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Форма I сокристалла<br>кетопрофена лизина           | 0,1624±0,0016     | 0,5888±0,0063                         | 42,82±0,4666                                    | 339±3,6769      | 1349,5±14,849           |
| Сокристалл 1:1:1<br>кетопрофен-лизин-<br>габапентин | 0,4171±0,0312     | 1,513±0,1117                          | 110,05±8,1317                                   | 871,2±64,488    | 3354±256. 67            |

## 7. Исследование стабильности

Образцы кетопрофен-лизин-габапентина (примерно 75 мг) помещали в стеклянные флаконы с гофрированной прокладкой из PTFE/силикона и хранили при желаемой температуре и влажности в течение необходимого времени.

Контролируемая влажность была реализована с помощью насыщенных растворов солей: NaCl для 75% относительной влажности при температуре 40°C и NaBr для 60% относительной влажности при температуре 25°C.

После хранения твердые образцы анализировали с помощью XRPD-анализа. Каждое испытание на стабильность проводили дважды.

Стабильность образцов проверяли через 3 месяца.

### Исследование стабильности сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин

Стабильность сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин исследовали после хранения в течение трех месяцев в условиях контролируемой температуры и влажности (запечатанный флакон). Соединение оказалось стабильным как при температуре 25°C и относительной влажности 65%, так и при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

Стабильность образца оценивали, сравнивая картины XRPD твердых образцов, собранных после испытаний на стабильность, с дифрактограммой необработанного образца.

### Стабильность после хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60%

Дифрактограммы образцов кетопрофен-лизин-габапентина, хранившихся при температуре 25°C и относительной влажности 60% в запечатанном флаконе в течение 3 месяцев, показали, что не было существенных различий в картинах XRPD хранившегося образца по сравнению с необработанным исходным продуктом. Результаты анализа XRPD подтвердили, что твердое состояние сокристалла оставалось неизменным при хранении в ускоренных условиях.

### Стабильность после хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%

Дифрактограммы образцов кетопрофен-лизин-габапентина, хранившихся при температуре 40°C и относительной влажности 75% в запечатанном флаконе в течение 3 месяцев, показали, что не было существенных различий в картинах XRPD хранившегося образца по сравнению с необработанным исходным продуктом. Результаты анализа XRPD подтвердили, что твердое состояние сокристалла оставалось неизменным при хранении в ускоренных условиях.

## 8. Исследования *in vivo*

### Воспалительная боль у крыс, вызванная интраплантарной инъекцией каррагинана

Самцов крыс Wistar (270-280 г) (Envigo, Италия) содержали по 2-3 в клетке при контролируемом освещении (цикл 12:12 свет:темнота; свет в 06:00) и стандартных условиях окружающей среды (комнатная температура 22±1°C, влажность 60±10%) в

течение не менее 1 недели перед использованием в эксперименте. Корм для крыс и водопроводная вода были доступны вволю. Процедуры были одобрены Комитетом по этике животных Университета Кампании «Luigi Vanvitelli». Уход за животными соответствовал положениям Законодательного декрета Италии (D.L. 116/92) и директивам Европейской комиссии (O.J. of E.C. L358/1, 18/12/86) о защите лабораторных животных. Были предприняты все усилия, чтобы свести к минимуму страдания животных и количество используемых животных.

#### Способ исследования отека крысиной лапы, индуцированного каррагинаном

Периферическую воспалительную боль вызывали в левой задней лапе каждого животного однократной интраплантарной инъекцией 1%  $\lambda$ -каррагинана (по 100 мкл на каждую крысу в 0,9% NaCl).

Несущую среду (2 капсулы Avisel PH101), индометацин (10 мг/кг, 100 мкл), форму I сокристалла кетопрофена лизина (47,1 мг/кг, 1 капсула), габапентин (20,4 мг/кг, 2 ps), смесь габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина (47,1 мг/кг+20,4 мг/кг, 2 капсулы) и сокристалл кетопрофен-лизин-габапентин (67,5 мг/кг, 2 капсулы) вводили перорально за 1 ч до инъекции каррагинана. Объем лапы животных измеряли с помощью плетизмометра (Ugo Basile, Варезе, Италия) до (0 ч) и после введения каррагинана через разные промежутки времени (1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после введения каррагинана). Отек выражали как среднее увеличение объема лапы (мл) по сравнению с контрольными животными. Процент ингибирования отека рассчитывается по следующему уравнению:

$$\% \text{ уменьшения отека} = (V_c - V_t / V_c) \times 100,$$

где  $V_c$  обозначает объем отека в контрольной группе, а  $V_t$  обозначает объем отека в обработанной группе.

Процент ингибирования отека в результате вышеуказанного теста показан в следующей таблице 11.



Таблица 11: % уменьшения отека

| t | Несущая среда | Индометацин | Кетопрофен-лизин | Габапентин | Форма I сокристалла<br>кетопрофен<br>лизина+габапентин | Кетопрофен-лизин-<br>габапентин |
|---|---------------|-------------|------------------|------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 0 | 0,68±0,02     | 0,67±0,01   | 0,65±0,02        | 0,68±0,02  | 0,64±0,06                                              | 0,66±0,02                       |
| 1 | 1,02±0,06     | 1,16±0,05   | 0,98±0,05        | 1,02±0,06  | 1,11±0,07                                              | 1,02±0,09                       |
| 2 | 1,30±0,04     | 1,04±0,06   | 1,08±0,06        | 1,13±0,06  | 1,09±0,09                                              | 0,84±0,06                       |
| 3 | 1,66±0,07     | 1,16±0,08   | 1,25±0,1         | 1,39±0,1   | 1,21±0,04                                              | 0,93±0,07                       |
| 4 | 1,95±0,18     | 1,11±0,07   | 1,39±0,17        | 1,76±0,12  | 1,18±0,08                                              | 0,94±0,05                       |
| 5 | 2,1±0,22      | 1,44±0,05   | 1,73±0,13        | 2,05±0,12  | 1,40±0,09                                              | 1,08±0,08                       |
| 6 | 2,29±0,14     | 1,64±0,05   | 1,95±0,12        | 2,26±0,11  | 1,60±0,02                                              | 1,37±0,11                       |

t=время (часы)

Влияние исследуемых соединений на вызванный каррагинаном отек лапы крысы показано на фигурах 13-15.

На фигуре 13 представлена динамика противовоспалительного эффекта сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин и смеси 1:1 габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина по сравнению с формой I сокристалла кетопрофена лизина, габапентином, индометацином и несущей средой на опухоль лапы крысы (объем лапы в мл) после внутривенной инъекции 1% каррагинана.

На фигуре 14 представлен % ингибирования объема лапы, вызванного сокристаллом 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин и габапентином и формы I сокристалла кетопрофена лизина в смеси по сравнению с формой I сокристалла кетопрофена лизина, габапентином, индометацином и несущей средой через 3, 4 и 5 часов после инъекции каррагинана. На графике значение % ингибирования в случае несущей среды равно нулю.

На фигуре 15 показана динамика противовоспалительного болеутоляющего действия сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин или формы I сокристалла кетопрофена лизина и добавок ГАМК по сравнению с формой I сокристалла кетопрофена лизина, габапентином, индометацином или несущей средой на реакцию отмены у крыс (g) после внутривенной инъекции 1% каррагинана.

На графиках на фигурах 13-15 каждая временная точка или столбик представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM для шести крыс, получавших несущую среду, и восьми крыс, получавших лекарственное средство.  $P < 0,05$  рассматривали как статистическую значимость и рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим post-hoc-тестом Бонферрони. Значки: \* по сравнению с несущей средой, § по сравнению с KL Co-xx -GAB смесь, & по сравнению с KL Co-xx формы I, ° по сравнению с индометацином.

На графиках на фигурах 13 и 15 видно, что форма I сокристалла кетопрофена лизина, смесь габапентина и формы I сокристалла кетопрофена лизина и сокристалл 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин ослабляли отек, вызванный каррагинаном, в то время как габапентин был менее эффективен.

Кроме того, это ясно показывает, что противовоспалительный эффект сокристалла 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин по изобретению был выше не только действия отдельных активных веществ габапентина и кетопрофена лизина, но, неожиданно, даже выше эффекта двух активных веществ при совместном введении (синергический эффект). Сокристалл 1:1:1 кетопрофен-лизин-габапентин по изобретению ясно демонстрирует синергический эффект и повышение биодоступности по сравнению со смесью габапентина и кетопрофена лизина или с габапентином или кетопрофеном лизином по отдельности.

Также было замечено, что в этом исследовании сокристалл кетопрофен-лизин-габапентин по настоящему изобретению оказался значительно более эффективным, чем индометацин.

Наконец, более наклонная кривая сокристалла кетопрофен-лизин-габапентин по настоящему изобретению, показанная на фигуре 13, может предсказывать эффективность в течение длительного периода времени, более длительного, чем у отдельных активных веществ, принимаемых отдельно или даже в смеси.

Сравнительные эффекты сокристалла KSL-габапентина и габапентина в модели нейропатической боли, вызванной перевязкой нерва

Исследуемые вещества были предоставлены компанией Dompé Farmaceutici S.p.A., габапентин был приобретен у Spectrum (кат. № G1092), а рисовый крахмал, используемый в контрольной группе носителя, был получен в этом проекте от Sigma (кат. № S7260). Габапентин (Spectrum (№ по каталогу G1092)) отдельно или сокристаллы KSL-габапентина вводили перорально в виде желатиновых капсул Torpac® размера 9. Каждой крысе давали 1-3 капсулы в зависимости от предложенных дозировок. Габапентин, служащий в качестве положительного контроля, готовили в воде для инъекций (WFI) для перорального введения в объеме 10 мл/кг.

Самцы крыс Sprague Dawley весом  $180 \pm 20$  г были предоставлены компанией BioLasco Taiwan (по лицензии Charles River Laboratories). Размер помещения для 2-3 животных составлял  $45 \times 25 \times 21$  см. Всех животных содержали в условиях контролируемой температуры ( $20-24^{\circ}\text{C}$ ) и влажности (30%-70%) с 12-часовыми циклами свет/темнота. Был предоставлен неограниченный доступ к стандартному лабораторному корму [MFG (Oriental Yeast Co., Ltd., Япония)] и автоклавированной воде. Все аспекты этой работы, включая содержание, эксперименты и утилизацию животных, выполнялись в общем соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных: восьмое издание» (National Academies Press, Вашингтон, округ Колумбия, 2011 г.) в AAALAC-аккредитованном помещении для лабораторных животных. Кроме того, протокол ухода за животными и их использования был рассмотрен и одобрен IACUC в Pharmacology Discovery Services Taiwan, Ltd.

В день 0 под анестезией пентобарбиталом натрия [50 мг/кг, внутривенно (в/в)] левый седалищный нерв обнажали на уровне середины бедра. Вокруг нерва неплотно завязывали четыре хромовые кишечные лигатуры на расстоянии около 1 мм друг от друга. Затем животных помещали в клетки с мягкой подстилкой в течение 13 дней до оценки механической аллодинии.

Крыс помещали в перевернутые клетки из оргстекла на решетки из проволоочной сетки и оставляли для акклиматизации на 20-30 минут. Порог механической аллодинии оценивали с помощью ручного теста фон Фрея с использованием метода Чаплана «вверх/вниз». Перед поведенческим тестированием животным давали 20-30 минут на акклиматизацию к решетке из проволоочной сетки в отдельных отсеках. К лапе прикасались серией из 8 мануальных моноволосков фон Фрея с логарифмически увеличивающейся жесткостью [3,61 (0,4 г), 3,84 (0,6 г), 4,08 (1,0 г), 4,31 (2,0 г), 4,56 (4,0 г), 4,74 (6,0 г), 4,93 (8,0 г) и 5,18 (15,0 г)]. Моноволокна фон Фрея вручную накладывали перпендикулярно из-под сетчатого пола на центральную подошвенную поверхность с достаточной силой, чтобы

вызвать небольшое прогибание лапы, и удерживали примерно 6-8 секунд. Положительную реакцию отмечали при резком отдергивании лапы; ходьба считалась неоднозначной реакцией, и в таких случаях стимул применялся повторно. Механический порог [50% порог абстиненции (g)] оценивали с использованием метода повышения/понижения в соответствии с процедурой, описанной Chaplan (1994).

Полученную картину положительных и отрицательных ответов сводили в таблицу с использованием условного обозначения: X=отказ; O=отсутствие отзыва и 50% порог ответа интерполировали по формуле: Механический порог= $(10[Xf+k\delta])/10000$ , где Xf=значение (в логарифмических единицах) конечного использованного волоска фон Фрея; k=табличное значение для шаблона положительных/отрицательных ответов; и  $\delta$ =средняя разница (в логарифмических единицах) между стимулами (здесь 0,224).

Всех крыс оценивали на наличие механической аллодинии для определения пороговых значений дооперационной аллодинии в день 1 (исходный уровень до операции). Крыс предварительно отбирали для эксперимента только в том случае, если болевой порог в день 13 после перевязки нерва (предварительная обработка) был снижен на 10 г силы относительно реакции отдельной лапы до перевязки нерва (до операции), а именно. при явном наличии аллодинии. Крысы были рандомизированы на основе показателей механической аллодинии перед введением дозы в сбалансированные группы лечения. Соединения вводили перорально (п/о) в виде желатиновой капсулы (капсул) размера 9 или в предлагаемом составе. Механическую аллодинию снова оценивали через 1, 3 и 6 часов после введения исследуемого препарата, носителя или эталонного соединения на 14-й день после операции.

Результаты показаны на фигуре 16.

Все значения представляют собой среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM) в отдельных группах. Однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием Даннета применяли для сравнения между контрольной группой, получавшей носитель, и группами, получавшими соединение. Значимость рассматривали на уровне  $p<0,05$ . Статистический анализ проводился с помощью GraphPad Prism 5.0.

На фигуре 16 ясно показан синергический эффект сокристалла по изобретению через 2 и 3 часа после введения дозы.

#### Определение экспозиции в плазме и головном мозге KLS и габапентина после их перорального введения крысам в виде капсул

Целью исследования было определение проникновения габапентина в мозг в сокристалле KLS-габапентин по сравнению с физической смесью KLS и габапентина и только габапентином после введения крысам в капсулах.

В этом исследовании использовали самцов крыс Sprague Dawley (масса тела на момент лечения составляла 310 г). Первоначально животные были поставлены компанией Harlan, Италия. После получения от поставщика животные их подвергали медицинскому осмотру и приемке. Животных помещали группами по три в клетки, подходящих для данного вида, и обычно содержали в следующих условиях, за исключением коротких

периодов времени, когда экспериментальные процедуры требовали иного. Животные акклиматизировались к местным условиям содержания примерно в течение 5 дней.

Животных содержали в отдельной особой комнате, оснащенной кондиционером, обеспечивающим минимум 15 смен воздуха в час. Контроль окружающей среды был настроен на поддержание температуры в диапазоне 22°C и относительной влажности в диапазоне от 50 до 60% с приблизительно 12-часовым световым и 12-часовым циклом темноты, который контролируется автоматически. Корм (питание Mucedola Standard GLP) и вода были доступны в неограниченном количестве на протяжении всего исследования. Всех животных взвешивали в день каждой обработки. Клинические признаки отслеживались через регулярные промежутки времени на протяжении всего исследования, чтобы оценить реакцию на лечение. Перед проведением эксперимента каждое животное однозначно идентифицировали с помощью цветного спрея на спине.

В конце исследования животных умерщвляли обескровливанием под анестезией.

Эксперимент проводили в соответствии с итальянским законом D.L.vo от 4 марта 2014 г., № 26.

Протокол эксперимента заключался в отборе образцов крови и ткани головного мозга у животных в соответствии со следующими таблицами 12 и 13 и анализе образцов, как описано далее.

Таблица 12: Забор крови

|                                   |                                                                                                                                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Животные/временная точка          | 7 временных точек                                                                                                              |
| Временные точки                   | 30 мин, 1, 2, 3, 6, 8 и 24 ч                                                                                                   |
| Требования к голоданию            | Не требуется                                                                                                                   |
| Место забора крови                | У животных брали кровь из хвостовой вены                                                                                       |
| Пробирка для сбора крови          | Li гепариновый антикоагулянт                                                                                                   |
| Целевой объем крови               | 70 мкл                                                                                                                         |
| Идентификация образца             | Этикетка с указанием: номера исследования, идентификатора животного, идентификатора исследуемого объекта, времени взятия пробы |
| Требования к образцу              | Хранение на льду и центрифугирование при +4°C, 3000 g в течение 10 минут                                                       |
| Условия хранения целевых образцов | При температуре -20°C до биоанализа                                                                                            |

Таблица 13 Отбор проб мозговой ткани

|                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| График отбора проб     | Последовательный отбор проб |
| Временная точка        | 2 временные точки           |
| Временные точки        | 2 и 24 ч                    |
| Требования к голоданию | Не требуется                |

|                                   |                                                                                                                                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обработка образца                 | Мозги промывают в физиологическом растворе, высушивают, взвешивают и раскладывают по пробиркам                                 |
| Идентификация образца             | Этикетка с указанием: номера исследования, идентификатора животного, идентификатора исследуемого объекта, времени взятия пробы |
| Требования к образцу              | Хранение на льду и центрифугирование при +4°C, 3000 g в течение 10 минут                                                       |
| Условия хранения целевых образцов | При температуре -20°C до биоанализа                                                                                            |

Исходные растворы кетопрофена и габапентина готовили с концентрацией 1 мг/мл в MeOH, а смешанный исходный раствор готовили путем разбавления двух упомянутых выше до достижения конечной концентрации 100 мкг/мл каждого аналита. Исходные растворы DF1681Y и примеси габапентина А готовили, соответственно, в концентрациях 2 мг/мл и 1 мг/мл в MeOH. Их смесь готовили в ACN с конечной концентрацией 5000 и 500 нг/мл, соответственно (смесь IS).

Калибровочную кривую и образцы контроля качества готовили в плазме, не содержащей препараты, крыс путем добавления 2 мкл каждого исходного раствора к 18 мкл плазмы. Образцы плазмы с добавлением известного количества определяемого вещества добавляли к 200 мкл смеси \_IS и центрифугировали в течение 5 мин при 9000g при температуре 5°C. Образцы для перорального лечения готовили разведением 1:10 в плазме, не содержащей препараты, и 20 мкл разведенной плазмы были обработаны, как описано выше. Затем 100 мкл выделенных образцов разбавляли 120 мкл подвижной фазы А.

Собранный мозг гомогенизировали в буфере 10 mM формиата аммония 1 г/5 мл. Образцы, а также калибранты и образцы для контроля качества готовили путем добавления 20 мкл гомогената головного мозга к 200 мкл смеси \_IS и центрифугировали в течение 5 мин при 9000g при температуре 5°C. Затем 100 мкл выделенных образцов разбавляли 120 мкл подвижной фазы А.

Уровни кетопрофена и габапентина в плазме крыс измеряли после введения двух капсул сокристалла KLS-габапентина и физической смеси двух аналитов. Концентрации в плазме и головном мозге представлены на фигурах 17-19.

Концентрации двух соединений в мозге и плазме оценивали через 2 часа, в результате чего коэффициент проникновения габапентина в мозг/плазму составил 37,8% при введении отдельно по сравнению с 56,1% при введении в виде сокристалла KLS-габапентин (фигура 17). Значимость рассматривали на уровне  $p < 0,05$ . Интересно, что уровни габапентина и кетопрофена в головном мозге и плазме, наблюдаемые в сокристалле KLS-габапентина, были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со смесью KLS+габапентин (фигуры 18 и 19).

Фигуры 18 и 19 ясно показывают увеличение концентрации кетопрофена из сокристалла по настоящему изобретению в головном мозге и плазме по сравнению со смесью габапентина и кетопрофена лизина из-за лучшей биодоступности.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл габапентина, кетопрофена и лизина, где молярное соотношение компонентов составляет 1:1:1.

2. Сокристалл по п.1, характеризующийся следующими пиками дифракции XRPD: 3,6, 9,5, 9,6, 18,5 и 20,0 градусов 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, предпочтительно, дополнительно характеризующийся следующими пиками дифракции XRPD: 15,4, 17,8, 21,0, 21,8 и 24,2 градусов 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

3. Сокристалл по п.1 или 2, дополнительно характеризующийся одним или несколькими из следующих признаков:

термограммой DSC с острым эндотермическим пиком сокристалла, соответствующим температуре плавления при около 141,4°C, показанной на фигуре 2,

термограммой TG, показанной на фигуре 5,

полосами поглощения рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, представленными в таблицах 6 и 7, спектром  $^1\text{H}$ -ЯМР в растворе, представленным на фигуре 8 и в таблице 8, и

сигналами твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS анализа, представленными на фигурах 9-11 и в таблице 9.

4. Сокристалл по любому из пп.1-3, где указанный кетопрофен представляет собой (S)-кетопрофен.

5. Сокристалл по любому из пп.1-4, где указанный лизин представляет собой (S)-лизин.

6. Сокристалл по любому из пп.1-5 для применения в качестве лекарственного препарата.

7. Сокристалл по любому из пп.1-6 для применения для предупреждения, уменьшения или лечения боли и/или воспаления.

8. Сокристалл для применения по п.7, где указанная боль является острой или хронической болью.

9. Сокристалл для применения по пп.7 или 8, где указанная боль выбрана из головной боли, зубной боли, менструальной боли, мышечной боли, нейропатической боли, боли, связанной с нейровоспалением, диабетической нейропатии, раковой боли, остеоартрита, боли в пояснице, ишиалгии, фибромиалгии, невралгии тройничного нерва; послеоперационной и послехирургической боли, постгерпетической невралгии, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, замороженного плеча, фантомной боли в конечностях или боли при ВИЧ.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая сокристалл по любому из пп.1-5 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, которая содержит 0,5-60% по массе сокристаллов и 40-99,5% по массе одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.



12. Фармацевтическая композиция по пп.10 или 11, которая представляет собой твердую композицию для перорального применения.

13. Способ получения сокристалла по любому из пп.1-5, который включает:

- а) суспендирование габапентина, кетопрофена и лизина в подходящем растворителе,
- б) растворение габапентина, кетопрофена и лизина, необязательно, путем нагревания суспензии, необязательно, при перемешивании, до получения прозрачного раствора,
- в) последующее охлаждение раствора и
- г) необязательное добавление антирастворителя.

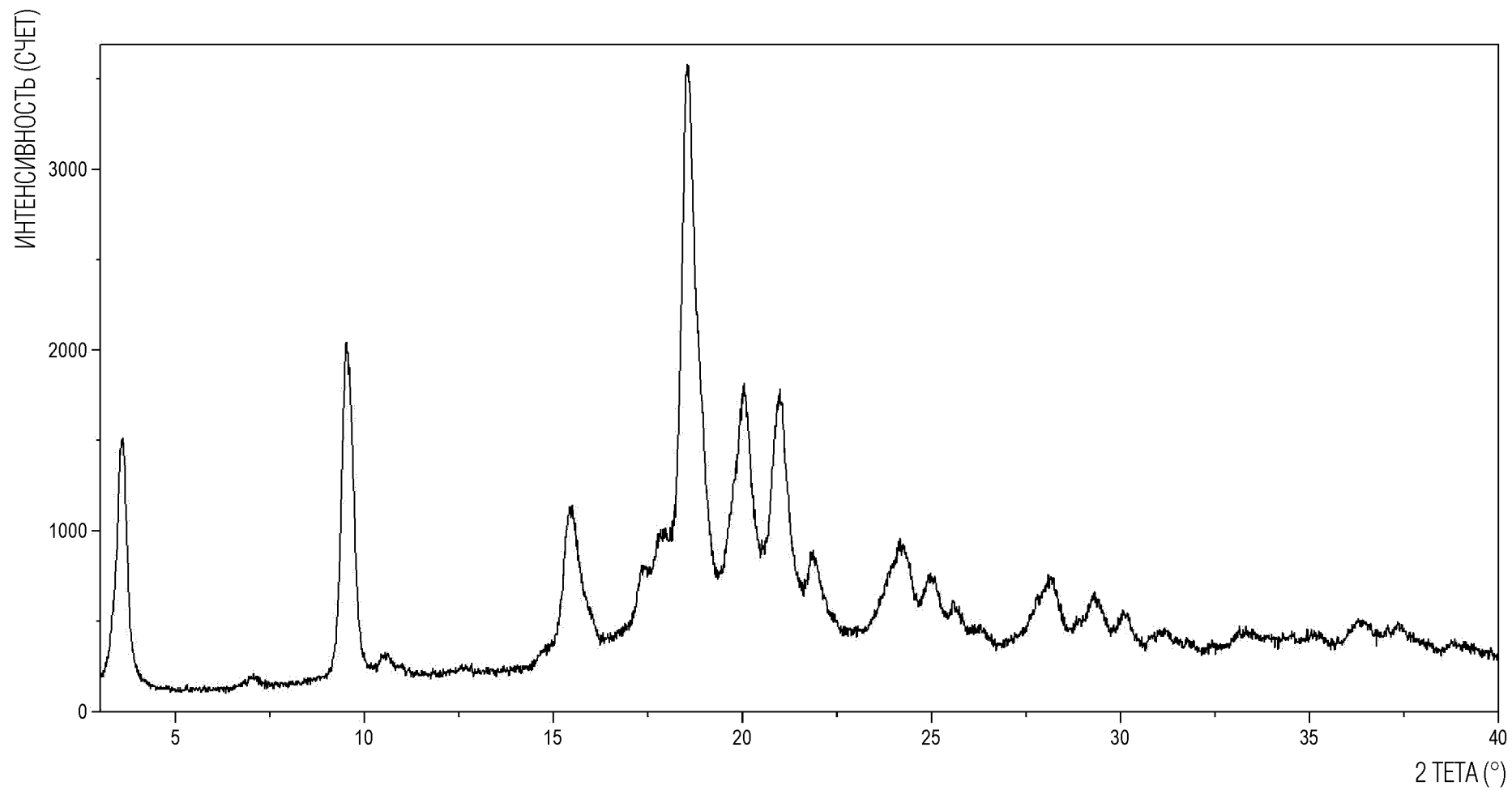
14. Способ по п.13, где указанный кетопрофен и лизин на стадии а) находятся в форме соли или сокристалла кетопрофена и лизина.

15. Способ по пп.13, где указанный кетопрофен представляет собой свободную кислоту и/или указанный лизин находится в нейтральной форме.

16. Способ по любому из пп.13-15, где указанный габапентин находится в нейтральной форме (внутренняя цвиттер-ионная соль).

17. Способ по любому из пп.13-16 где на стадии а) молярное соотношение габапентина и кетопрофена находится в диапазоне между 1:1 и 1,5:1, предпочтительно, в диапазоне между 1:1 и 1,2:1, более предпочтительно, составляет около 1:1.

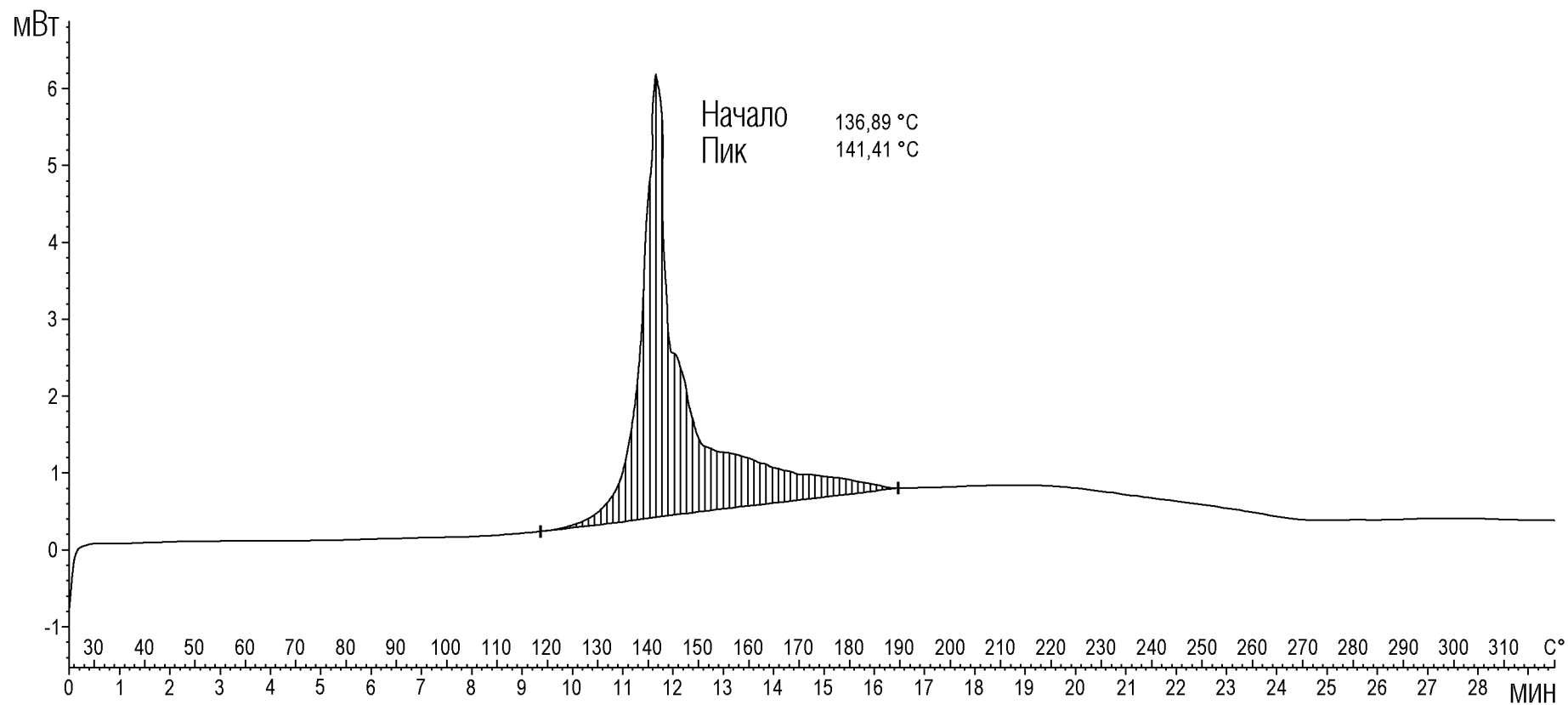
По доверенности



1/19

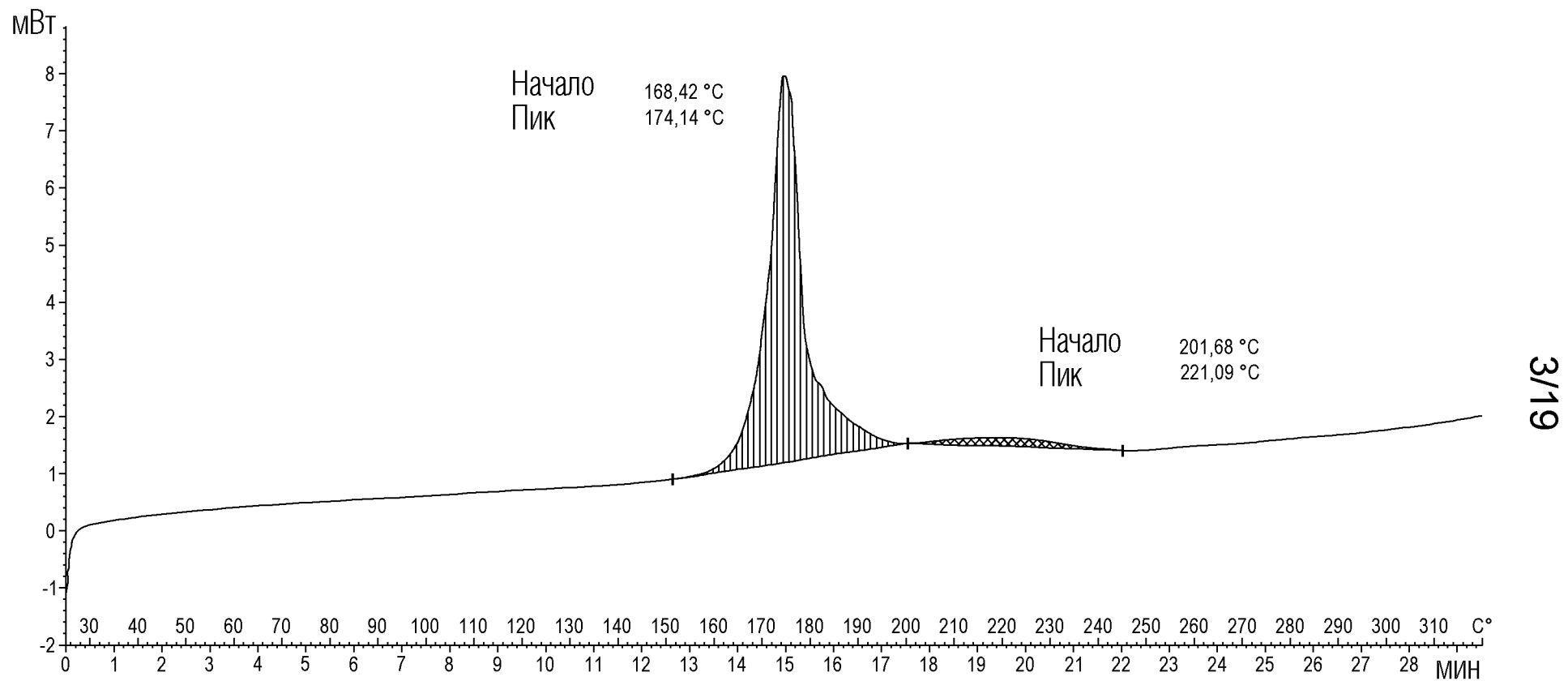
ФИГ. 1

579020

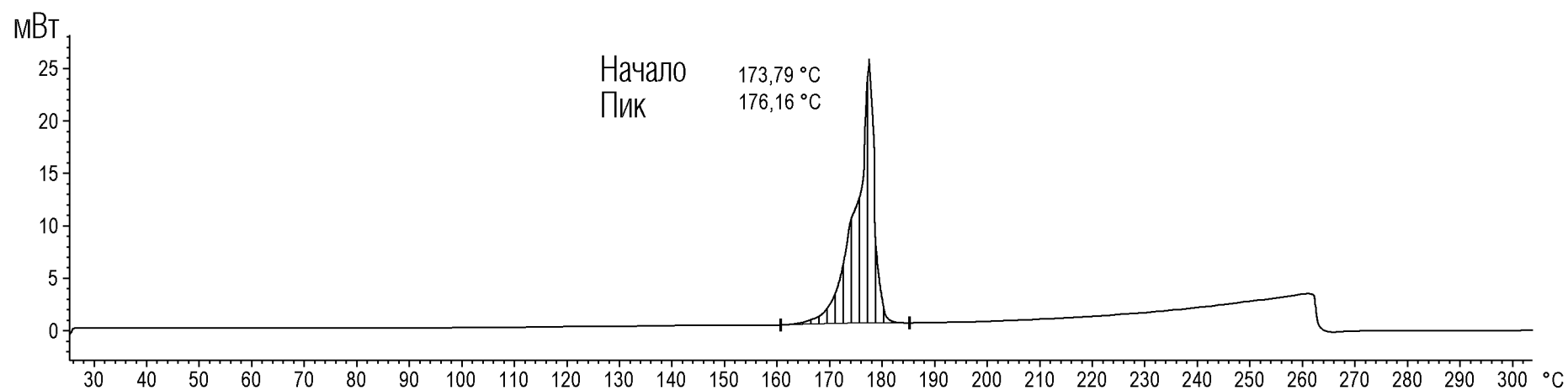


2/19

ФИГ. 2

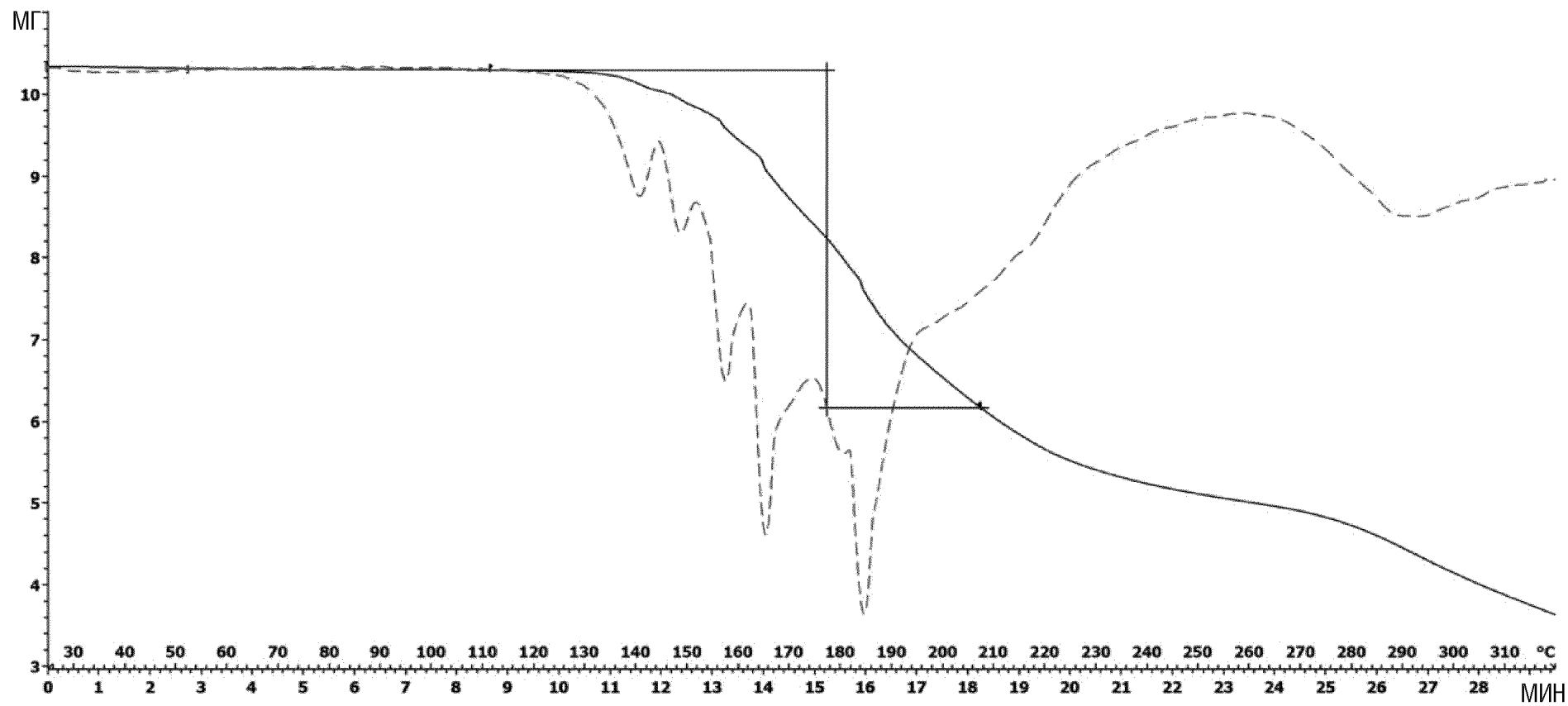


ФИГ. 3



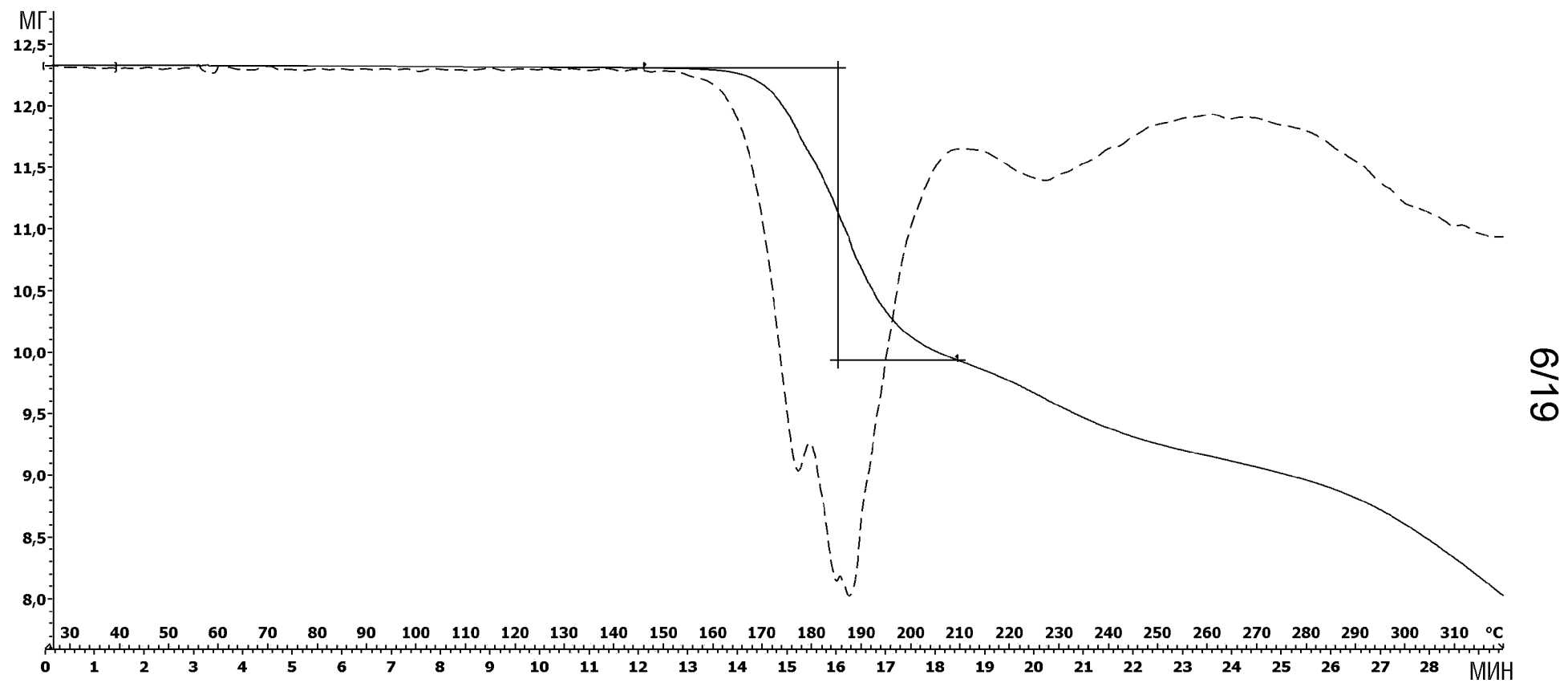
4/19

ФИГ. 4

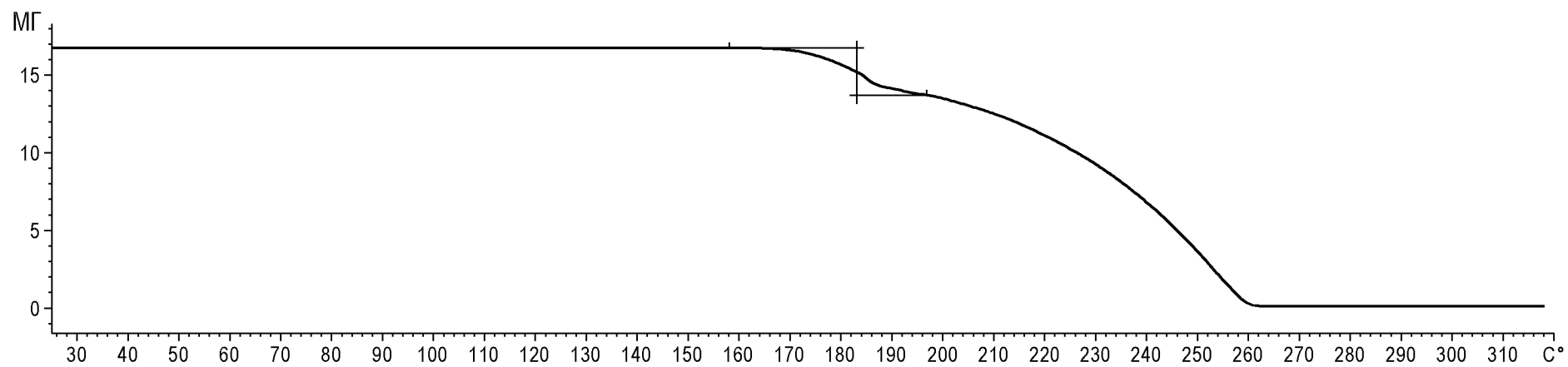


5/19

ФИГ. 5



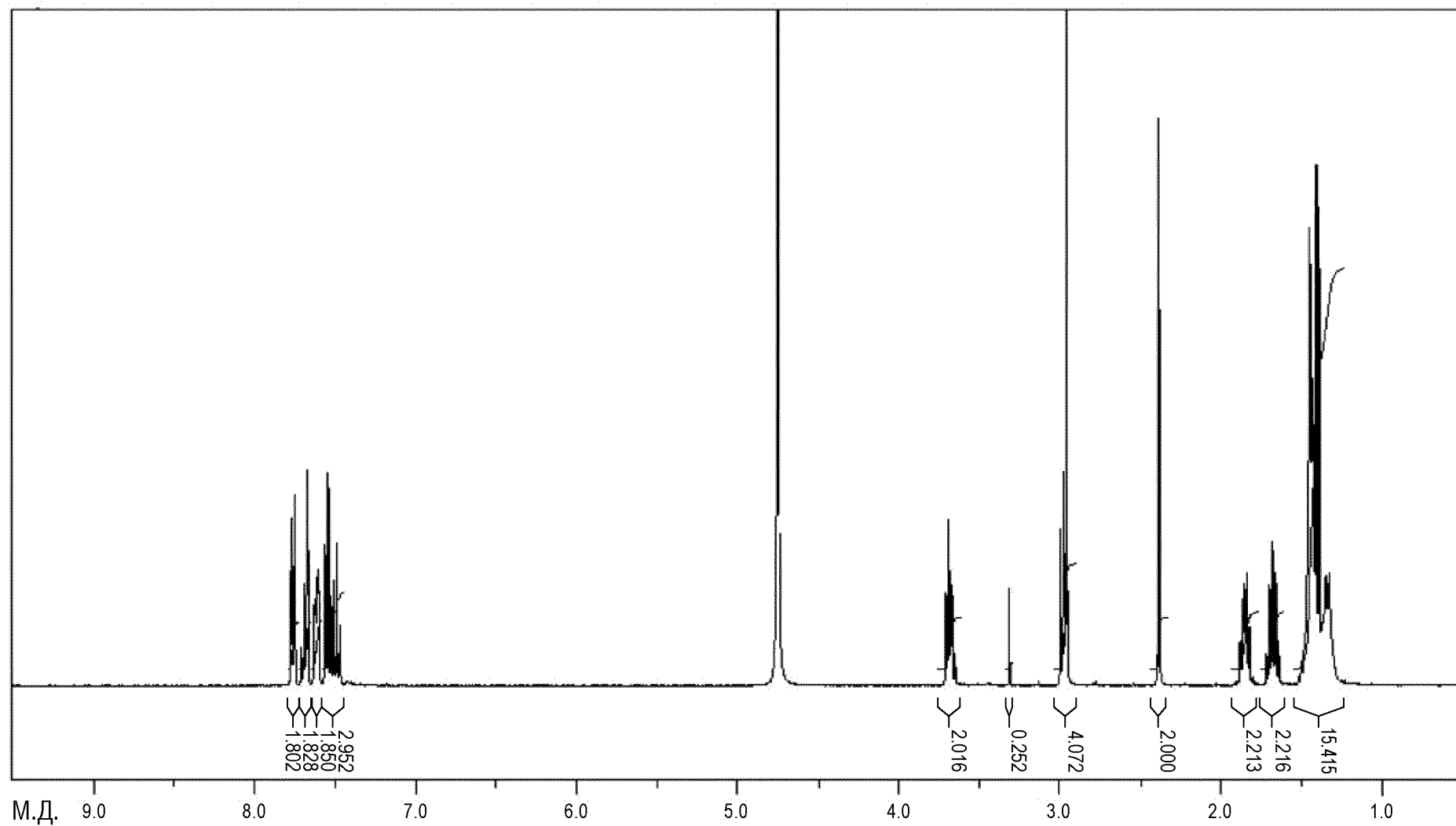
ФИГ. 6



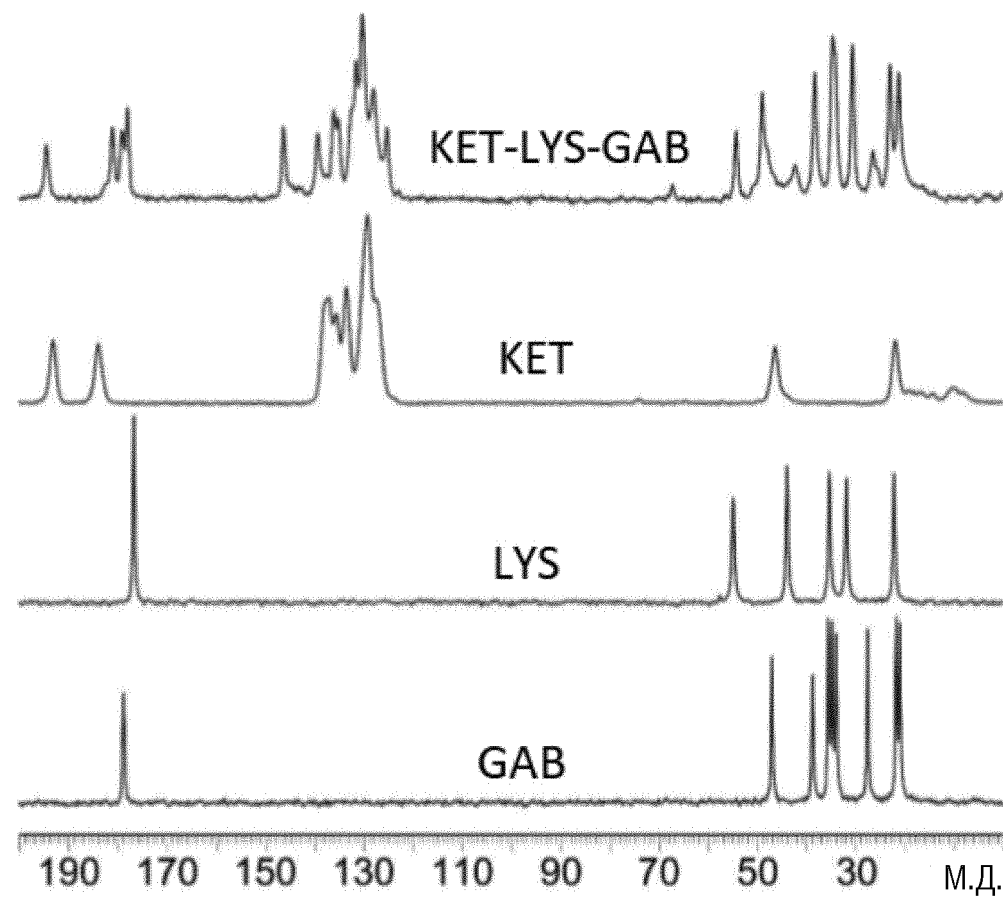
7/19

ФИГ. 7

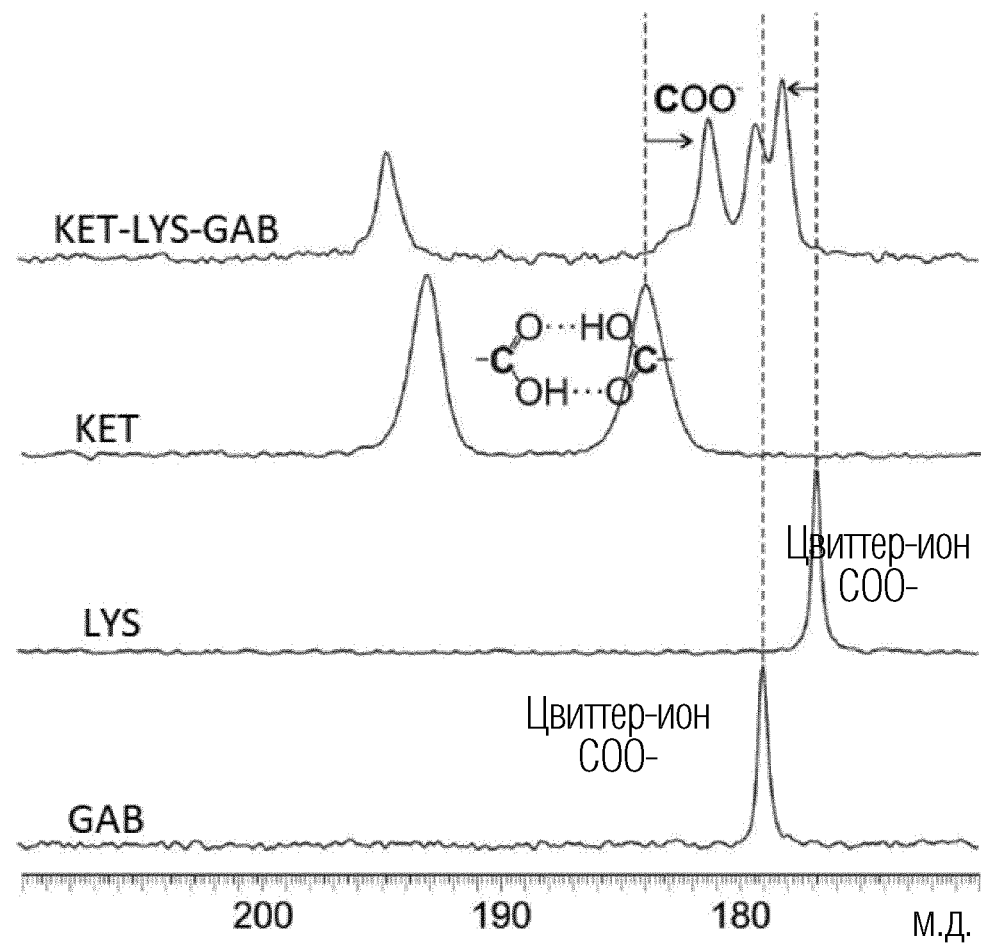




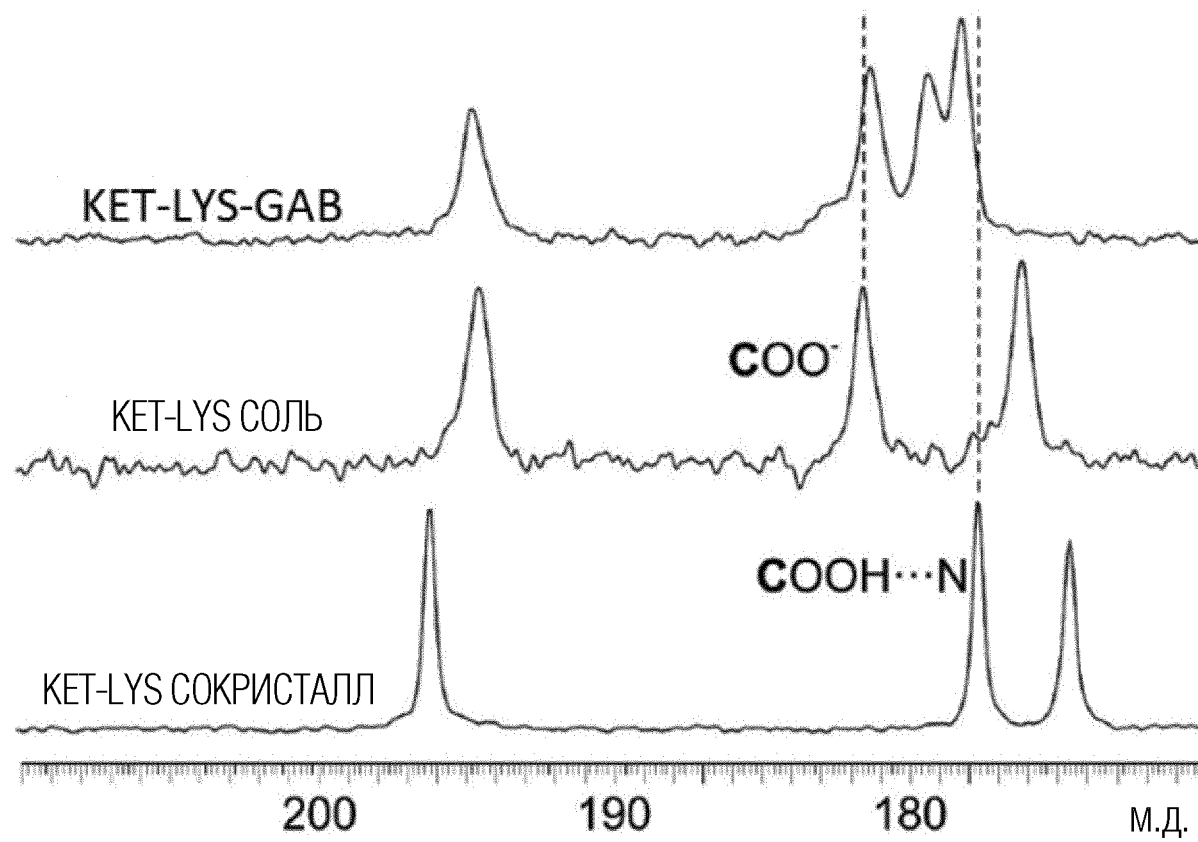
ФИГ. 8



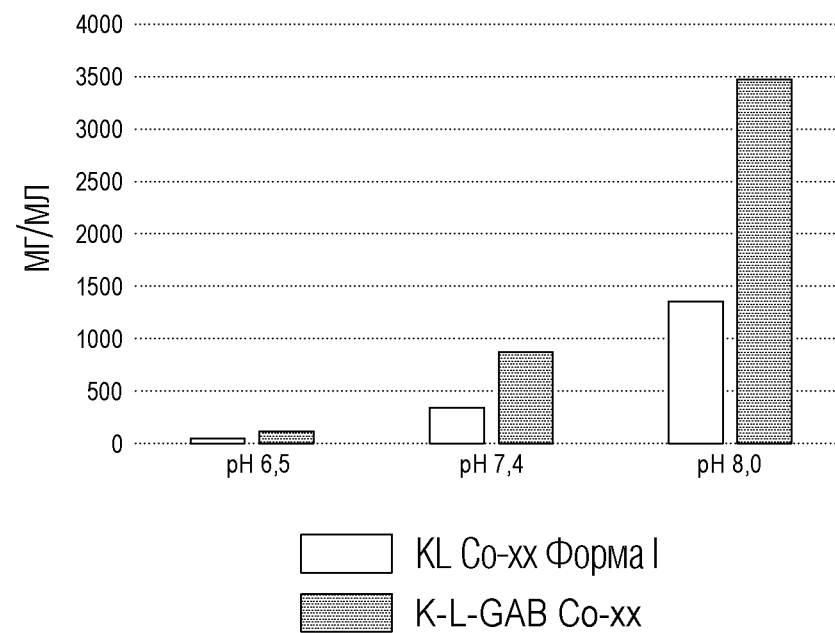
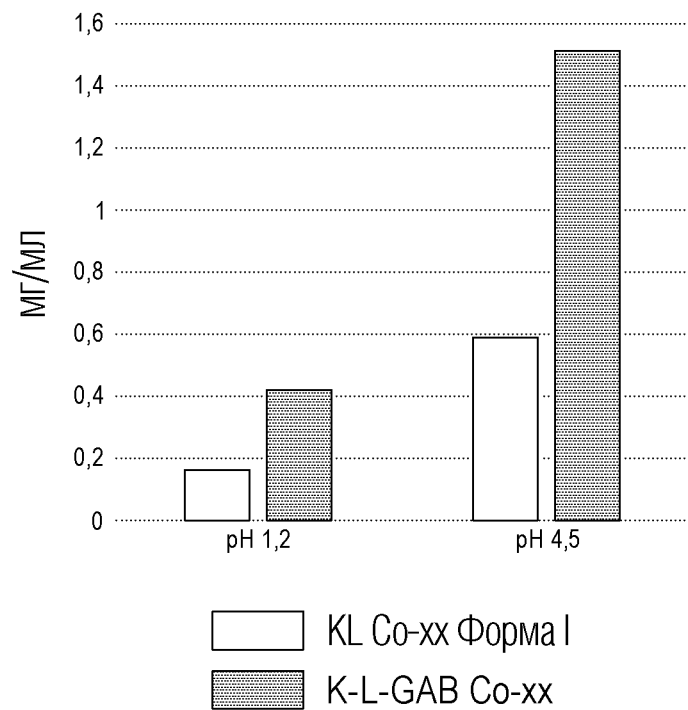
ФИГ. 9



ФИГ. 10

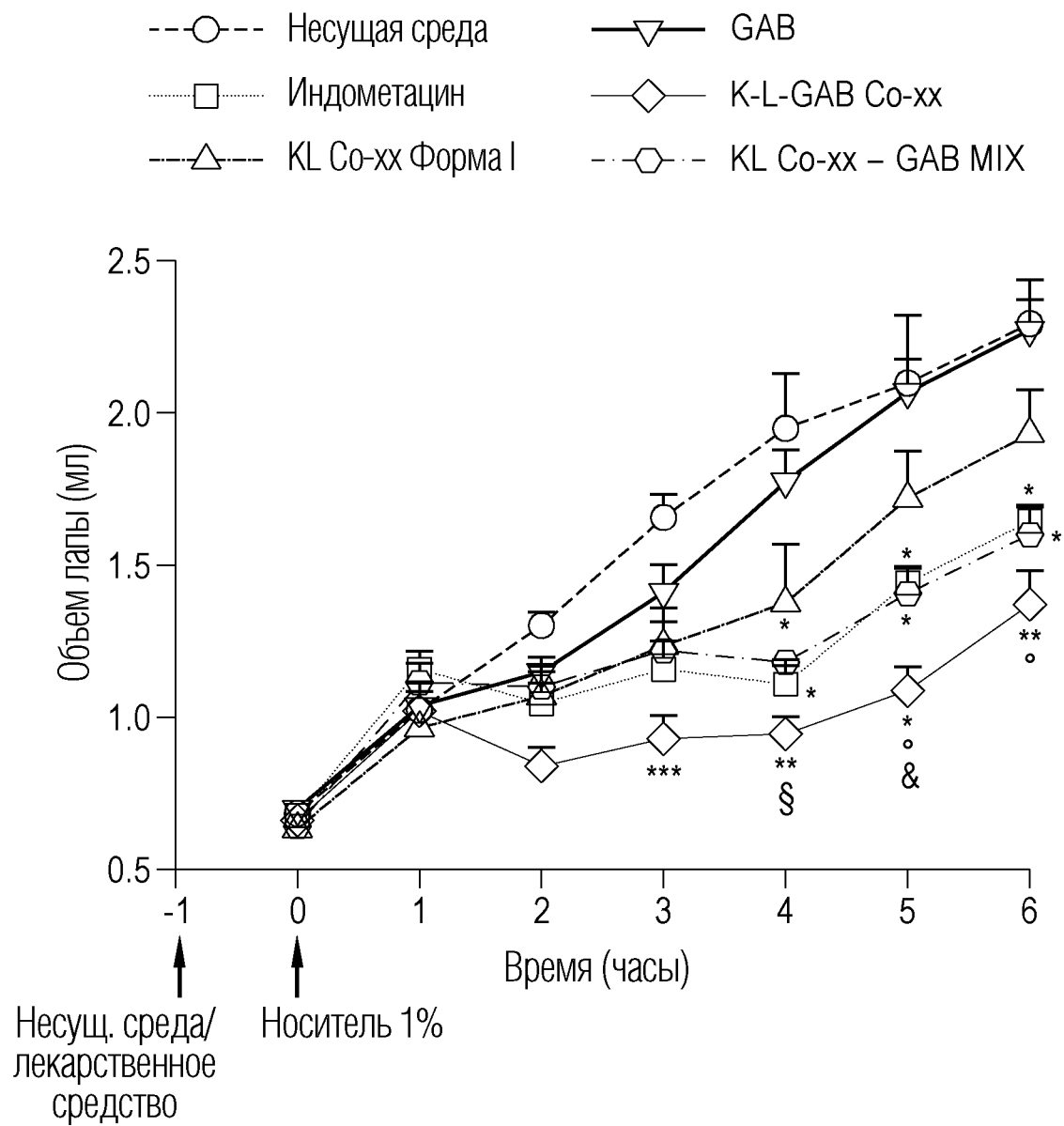


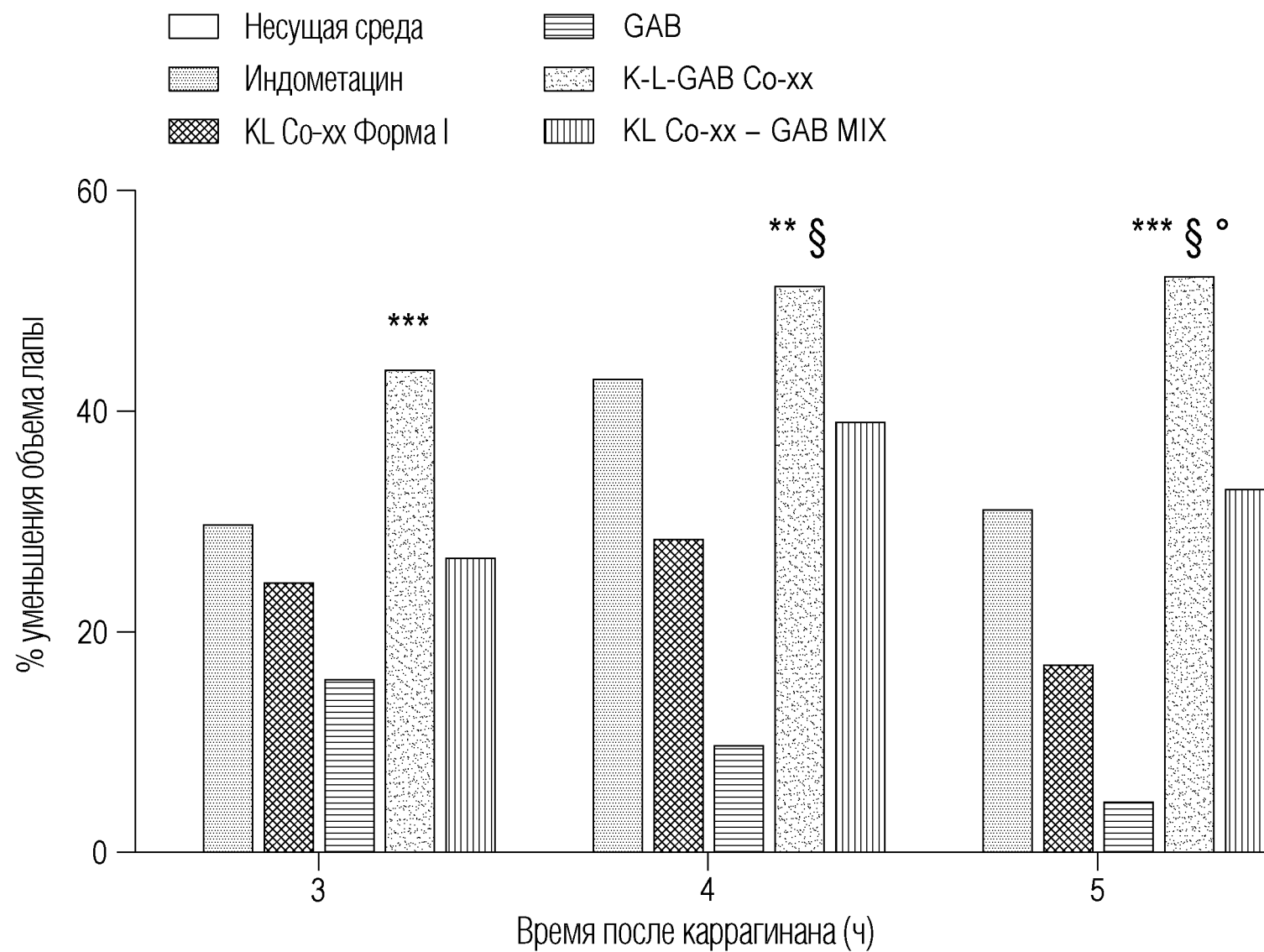
ФИГ. 11



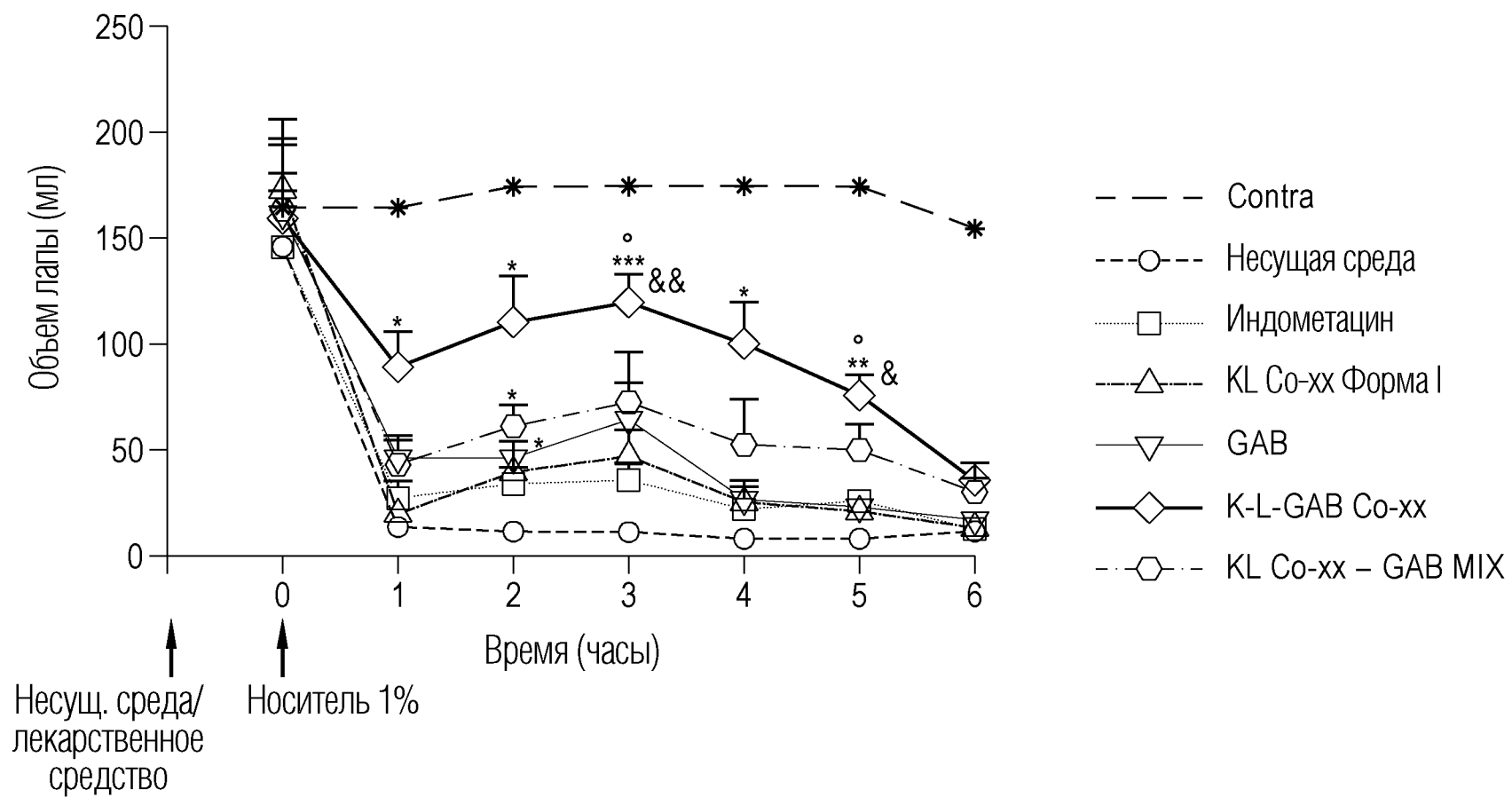
ФИГ. 12

ФИГ. 13



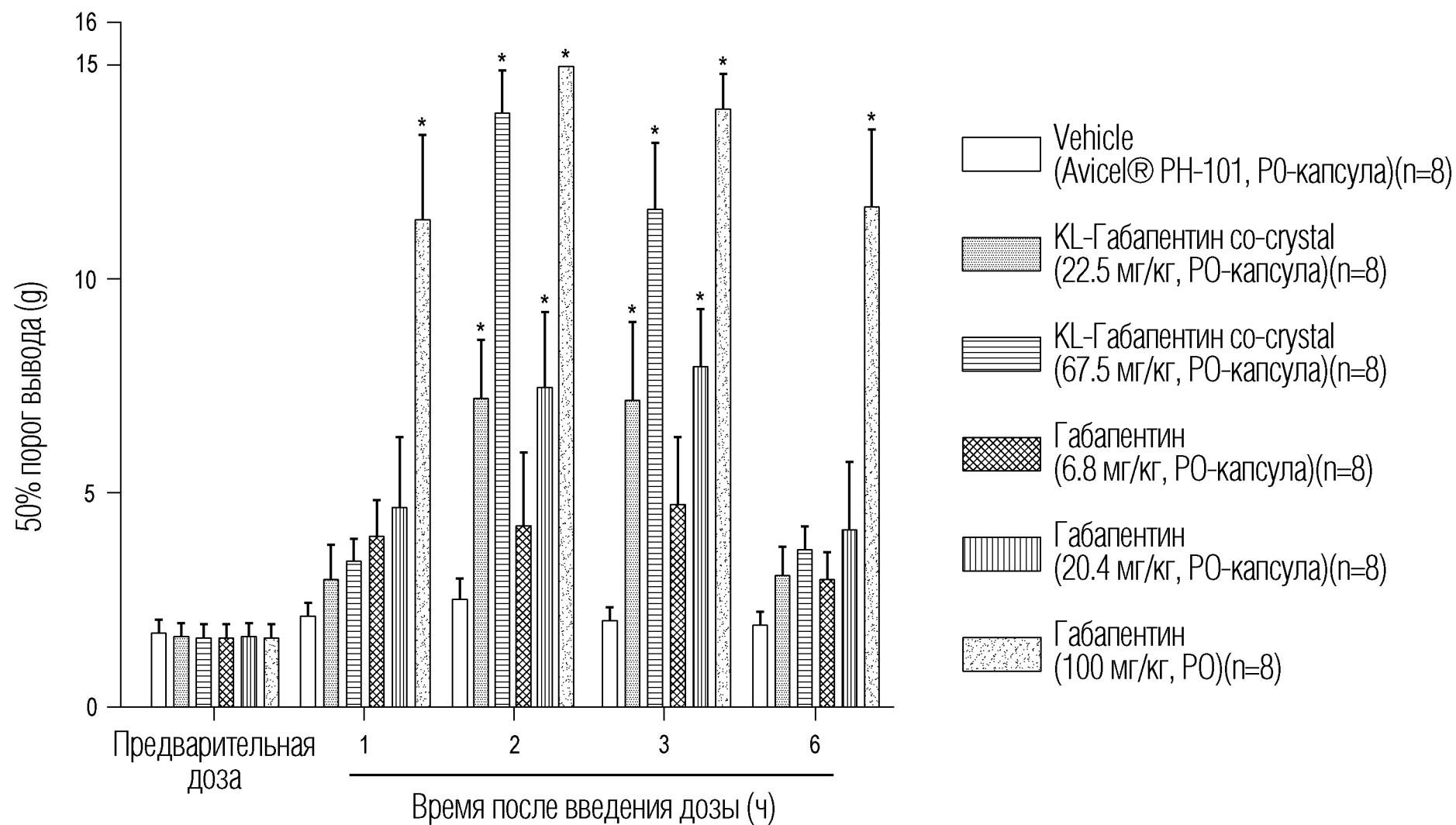


ФИГ. 14

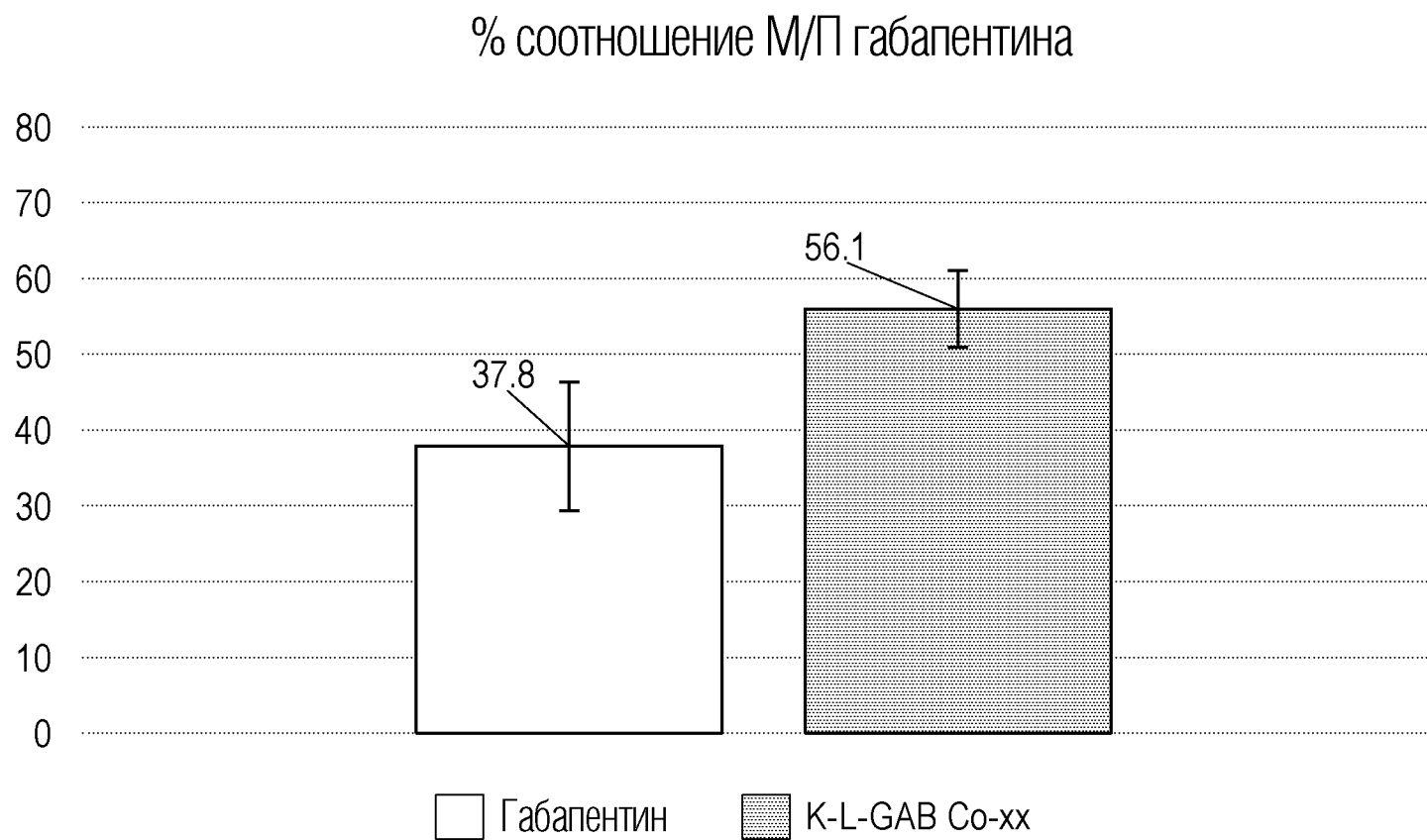


ФИГ. 15



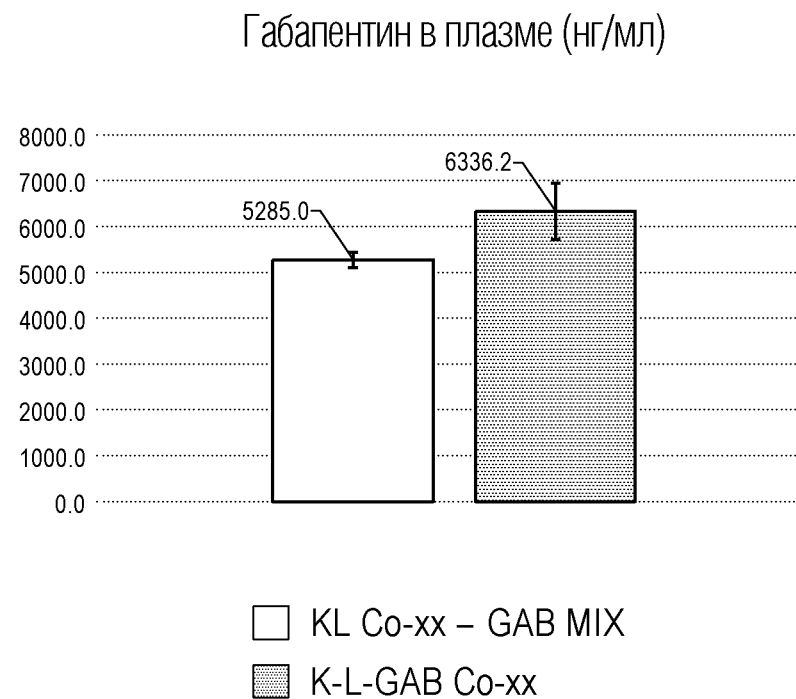
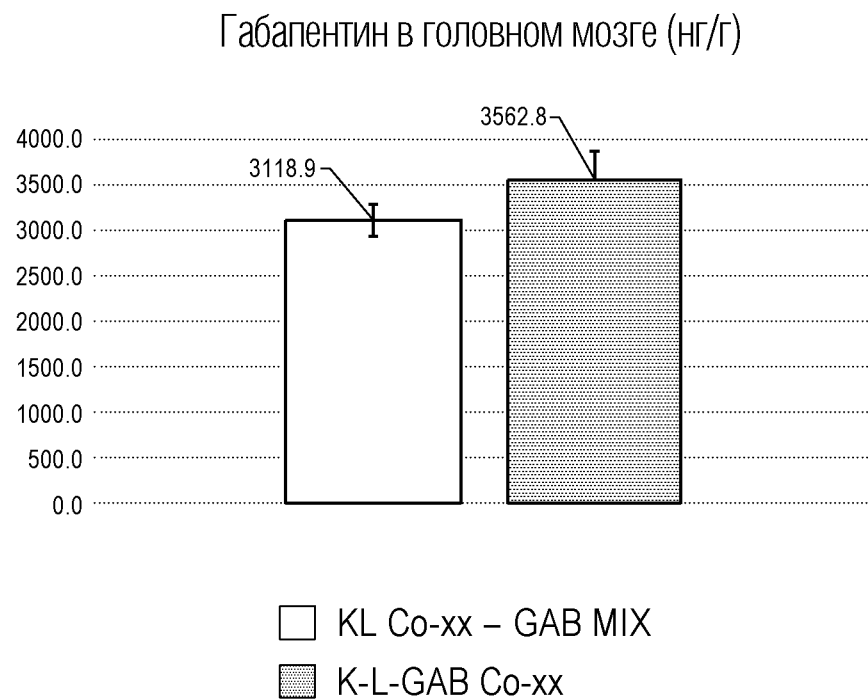


ФИГ. 16



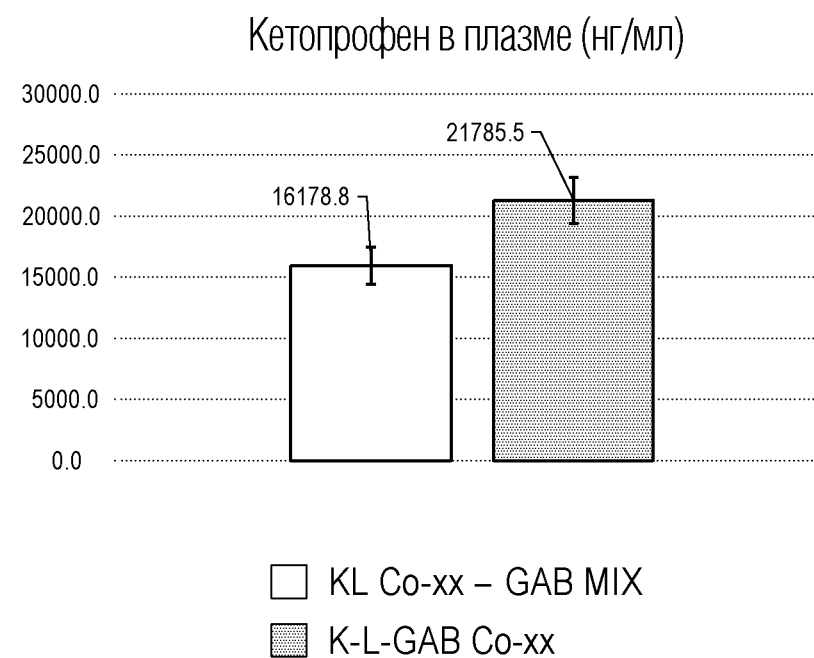
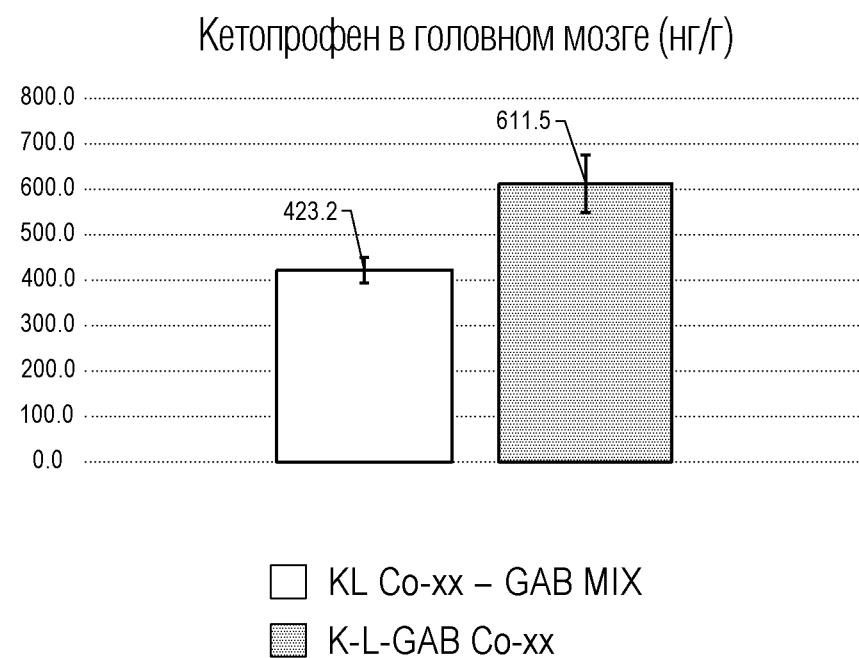
17/19

ФИГ. 17



18/19

ФИГ. 18



19/19

ФИГ. 19