

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046312**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.23

(21) Номер заявки
202193050

(22) Дата подачи заявки
2020.05.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/195** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ТРАЗОДОН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) 102019000006602

(32) 2019.05.07

(33) IT

(43) 2022.02.10

(86) PCT/IB2020/054275

(87) WO 2020/225740 2020.11.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АЦЬЕНДЕ КИМИКЕ РЬЮНИТЕ
АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО -
А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:
**Поленцани Лоренцо, Калисти
Фабрицио, Липоне Паола, Тонджани
Серена (IT)**

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

(56) WO-A1-2017067870

WO-A2-2009021058

US-A1-2012083508

WILSON RC1: "The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy", JOURNAL OF THE AMERICAN PODIATRIC MEDICAL ASSOCIATION, AMERICAN PODIATRIC MEDICAL ASSOCIATION, USA, vol. 89, no. 9, 1 September 1999 (1999-09-01), pages 468-471, XP009189323, ISSN: 8750-7315, DOI: 10.7547/87507315-89-9-468) abstract

OKUDA K1 ET AL: "Trazodone hydrochloride attenuates thermal hyperalgesia in a chronic constriction injury rat model", EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY, PUBL. ON BEHALF OF THE EUROPEAN ACADEMY OF ANAESTHESIOLOGY AND THE EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, GB, vol. 20, no. 5, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 409-415, XP009189324, ISSN: 0265-0215, DOI: 10.1017/S0265021503000632 abstract
US-A1-2008096872

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает (a) комбинацию (i) тразодона или его соли, и (ii) габапентин или прегабалин, или мирогабалин, или их соль, или их пролекарство и (b) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в лечении нейропатической боли, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин от 1:40 до 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100.

B1

046312

046312 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей из комбинации тразодона и габапентина или прегабалина, или мирогабалина, с улучшенным эффектом в лечении нейропатической боли, в частности боли, возникающей в результате диабетической нейропатии.

Состояние области техники

Физиологическая боль является важным защитным механизмом, созданным для предупреждения об опасности от потенциально вредных стимулов из окружающей среды. Нейропатическую боль определяют, как боль, инициируемую или вызываемую первичным повреждением или дисфункцией нервной системы. Нейропатическая боль часто является изнурительной и вызывает потерю работоспособности и плохое качество жизни. Также она приводит к экономическому и социальному вреду.

Обезболивающие лекарственные средства, используемые в лечении нейропатической боли, включают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антидепрессанты, опиатные анальгетики и противосудорожные [Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964].

Однако общеизвестно, что нейропатическую боль трудно лечить существующими в настоящее время лекарственными препаратами. Следовательно, разработка новых лекарственных средств всегда была одной из основных задач фармацевтической промышленности.

Диабетическая нейропатия является одним из наиболее частых поздних симптоматических осложнений у пациентов с диабетом 1 и 2 типа. При первичной диагностике 7,5% пациентов уже страдают от болевой диабетической периферической нейропатии и около 45-50% будут страдать от этого осложнения через 25 лет.

Диабетическую нейропатическую боль обычно описывают, как покалывание, жжение, жаление, прокалывание или даже ощущение электрического шока. Она обычно расценивается от умеренной до тяжелой и часто ухудшается ночью, вызывая расстройства сна. Боль может быть постоянной и сопровождаться аллодинией кожи, которая может существенно влиять на качество жизни пациентов, влияя на их способность осуществлять ежедневные действия, и оказывать отрицательное влияние на их настроение. Боль также может быть причиной отказа от развлекательных и социальных активностей и может быть ассоциирована с депрессией.

Хотя традиционно первым шагом в лечении диабетической нейропатической боли является улучшение и оптимизация гликемического контроля, обычно необходимы дополнительные лекарственные препараты для лечения боли.

Существующие методы лечения включают антидепрессанты, такие как трициклические средства и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренина, аналоги γ -аминомасляной кислоты (ГАБА) такие как прегабалин, габапентин и мирогабалин, опиоиды и местные препараты.

Габапентин является известным противосудорожным, в настоящее время одобренным для лечения эпилепсии и нейропатической боли. Габапентин является эффективным в ведении нейропатической боли, и в лечении диабетической нейропатии габапентин обнаружил наилучший баланс между безопасностью и эффективностью.

В настоящее время габапентин широко рекомендуют в качестве лечения периферической диабетической нейропатии первой линии несколько руководства, такие как American Academy of Neurology, National Institute for Health and Care Excellence, European Federation of Neurological Societies and Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain.

К сожалению, не существует консенсуса по одному более эффективному лекарственному средству, и монотерапия редко обеспечивает адекватное облегчение боли. Клиническое ведение диабетической нейропатической боли продолжает представлять терапевтическую проблему и ответ на существующее лечение часто неадекватен. Большой диапазон лекарственных средств, используемых отдельно или в комбинации, продемонстрировали значительное уменьшение нейропатической боли по сравнению с плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях, но облегчение боли остается неадекватным для большинства пациентов.

Тразодон представляет собой хорошо известный антидепрессант с мультирецепторным механизмом действия и предложен в качестве альтернативного лечения относительно одобренных препаратов против боли в качестве одного из потенциально эффективных препаратов off-label. Низкие дозы тразодона уже использовали в лечении нейропатической боли.

Khurana наблюдали хороший эффект тразодона в облегчении боли и онемения у 6 пациентов с диабетом, страдающих от периферической диабетической нейропатии при введении по 100 мг/сутки в поделенной дозе (Khurana RC., "Treatment of painful diabetic neuropathy with trazodone", *JAMA* vol. 250, no. 11, 1983).

Впоследствии, 31 взрослого пациента с диабетом с болевой дистальной симметричной полинейропатией лечили пероральными дозами тразодона от 50 до 100 мг/сутки. После 2 недель лечения 61,3% пациентов имели симптоматическое облегчение и 22,6% имели полное облегчение. После завершения исследования все пациенты, которые получали симптоматическое облегчение, продолжили

принимать trazодон без уменьшения результатов или развития побочных эффектов. Авторы заключили, что trazодон, вероятно, является хорошей альтернативой трициклическим антидепрессантам, рассматривая его эффективность, профиль безопасности и быстрое начало действия (Wilson RC., "The use of low dose Trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy", J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 1999 Sep; 89(9):468-71).

В EP1663398B1 описана комбинация альфа-2-дельта лиганда, такого как габапентин и прегабалин, с селективным ингибитором обратного захвата норадреналина, таким как (S, S)-ребоксетин, для лечения нейропатической боли.

В WO2013/002584 описана композиция для облегчения боли, которая включает два или более компонентов, выбираемых из (a) антагониста рецептора 5-HT₂, (b) антагониста рецептора P2X, (c) любого из агонистов рецептора глицина, антагониста транспортера глицина, агониста рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA), и антагониста GABA 1 транспортера (GABA1).

В WO2017/067870 описана фармацевтическая композиция, включающая синергическую комбинацию trazодона в таком количестве, чтобы обеспечить дозу, равную или меньшую чем 1 мг/кг, и габапентина в таком количестве, чтобы обеспечить дозу, равную или меньше чем 15 мг/кг, с массовым соотношением trazодона и габапентина от 1:15 до 1:5, для применения в лечении хронической боли, в частности воспалительной боли, индуцированной у мышей посредством введения уксусной кислоты, и нейропатической боли, индуцированной у крыс посредством лигирования седалищного нерва.

Обзор применения габапентина в лечении нейропатической боли был опубликован Kukkar A. et al, "Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain", Arch. Pharm. Res. (2013) 36:237-251. Превосходный эффект наблюдали для комбинации габапентина и венлафаксина в модели нейропатической боли и совместного введения габапентина с донепезилом и/или дулоксетином против нейропатической боли, индуцированной лигированием спинального нерва и в модели повреждения нерва рассечением.

Trazодон и комбинацию trazодона и прегабалина исследовали в 12- и 24-недельном лечении фибромиалгии, как описано в Morillas-Arques et al., "Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study", BMC Musculoskeletal Disorders 2010, 11:204 and Calandre et al., "Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study", BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:95.

Комбинацию trazодона с фентанилом и парацетамолом изучали в мышинной модели висцеральной боли, демонстрируя сильный синергический антиноцицептивный эффект, как описано в Fernandez-Duenas et al., "Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: Multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain", Pharmacology, Biochemistry and Behavior 98 (2011) 331-336.

Сущность изобретения

Заявитель столкнулся с проблемой обеспечения фармацевтической композиции для лечения нейропатической боли, в частности, боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, с лучшей активностью, чем композиции, известные в области техники.

В свете результатов, известных в области техники, заявитель предположил, что комбинация trazодона и габапентина может быть использована для лечения диабетической нейропатической боли и нейропатической боли в целом.

Заявитель неожиданно обнаружил, что trazодон может быть использован в комбинации с габапентином в очень относительно низких количествах, с массовым соотношением между trazодоном и габапентином между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100.

В частности, заявитель неожиданно обнаружил, что комбинация trazодона и габапентина с массовым соотношением между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100 имеет улучшающий эффект в уменьшении боли от диабетической нейропатии у пациентов, получавших лечение в течение девяти недель с нарастающей дозой габапентина, к которому добавляли совместное введение trazодона.

Эффект, обнаруженный заявителем, является даже более неожиданным, так как комбинации с массовым соотношением между trazодоном и габапентином более чем 1:40 (например, 1:30) почти не показали улучшения в уменьшении диабетической нейропатической боли.

Заявитель также обнаружил неожиданно положительный эффект в уменьшении риска депрессивных или тревожных расстройств у тех же пациентов, получавших вышеупомянутую комбинацию габапентина и trazодона.

В свете результатов, полученных с габапентином, заявитель считает, что сходный эффект также может быть получен с прегабалином или мирогабалином, активными ингредиентами, сходными с габапентином с тем же терапевтическим эффектом и механизмом действия, но большей эффективностью, с использованием их в ассоциации с trazодоном с тем же массовым соотношением.

Следовательно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает (a) комбинацию (i) первого активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из trazодона и его соли, и (ii) второго активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, мирогабалина, и их соли, и их пролекарств, и (b) по

меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества для применения в лечении боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента к указанному второму активному ингредиенту, выражаемое как массовое соотношение тразодона:габапентина или прегабалина или мирогабалина, между 1:40 и 1:100, предпочтительно меньше чем 1:40 и до 1:100.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу для лечения боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, которая включает (а) комбинацию (i) первого активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из тразодона и его соли, и (ii) второго активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, мирогабалина, их соли и пролекарств и (b) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента к указанному второму активному ингредиенту, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1-3 графически показаны результаты клинического исследования, описанного в примере 1.

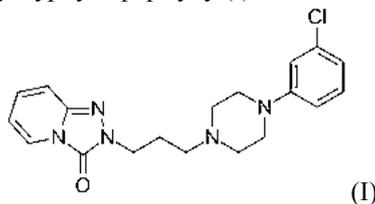
На фиг. 1 и 2 средние отклонения от значения ощущения боли в начале лечения получающими лечение пациентами, представлены на оси y, тогда как на оси абсцисс показаны недели лечения.

На фиг. 3 на оси y показан процент пациентов с положительным риском депрессии или тревожности в обычной популяции (контроль) и в трех группах, получающих лечение (группа 1-3), в начале и в конце лечения.

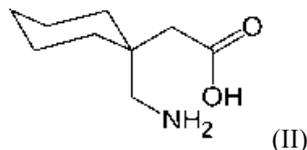
Подробное описание изобретения

Выражение "выражаемый, как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин или мирогабалин", как используется в настоящем описании и формуле изобретения, означает, что соотношение между первым активным ингредиентом и вторым активным ингредиентом всегда выражается между эквивалентной массой тразодона, как такового, содержащегося в фармацевтической композиции (даже если присутствует в виде соли) и эквивалентной массой габапентина или прегабалина или мирогабалина, как такового, содержащегося в фармацевтической композиции (даже если присутствует в виде соли или пролекарства).

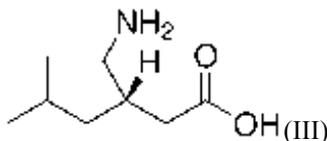
Термин 'тразодон', как используется в настоящем описании и формуле изобретения, представляет собой активный ингредиент 2-(3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил)-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3(2H)-он, имеющий следующую структурную формулу (I):



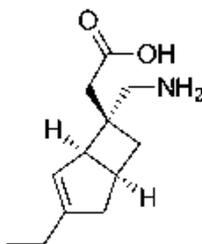
Термин 'габапентин', как используется в настоящем описании и формуле изобретения, представляет собой активный ингредиент 2-[1-(аминометил)циклогексил]уксусную кислоту, имеющую следующую структурную формулу (II):



Термин 'прегабалин', как используется в настоящем описании и формуле изобретения, представляет собой активный ингредиент (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, имеющую следующую структурную формулу (III):



Термин 'мирогабалин', как используется в настоящем описании и формуле изобретения, представляет собой активный ингредиент (1R,5S,6S)-6-(аминометил)-3-этилбицикл(3.2.0)епт-3-ен-6-уксусную кислоту, имеющую следующую структурную формулу (IV):



Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит (i) количество первого активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из тразодона и его соли, и (ii) количество второго активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, мирогабалина, их соли и их пролекарства, так, чтобы обеспечить массовое соотношение указанного первого активного ингредиента и указанного второго активного ингредиента, выражаемое, как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100, более предпочтительно между 1:50 и 1:90, и даже более предпочтительно между 1:60 и 1:80.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения, любое значение в рамках вышеупомянутого массового соотношения тразодон:габапентин или прегабалин или мирогабалин, может быть использовано, такое как, например, 1:41, 1:42, 1:43, 1:44, 1:45, 1:46, 1:47, 1:48, 1:49, 1:50, 1:51, 1:52, 1:53, 1:54, 1:55, 1:56, 1:57, 1:58, 1:59, 1:60, 1:61, 1:62, 1:63, 1:64, 1:65, 1:66, 1:67, 1:68, 1:69, 1:70, 1:71, 1:72, 1:73, 1:74, 1:75, 1:76, 1:77, 1:78, 1:79, 1:80, 1:81, 1:82, 1:83, 1:84, 1:85, 1:86, 1:87, 1:88, 1:89, 1:90, 1:91, 1:92, 1:93, 1:94, 1:95, 1:96, 1:97, 1:98, 1:99, и 1:100.

Количество первого и второго активных ингредиентов, содержащееся в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может быть переменным в соответствии с дозировкой, необходимой для достижения желаемого эффекта, с условием, что массовое соотношение указанного первого активного ингредиента и указанного второго активного ингредиента, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, остается между 1:40 и 1:100, предпочтительно меньше чем 1:40 и до 1:100, более предпочтительно между 1:50 и 1:90, и даже более предпочтительно между 1:60 и 1:80.

Преимущественно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 2,50 и 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг, для количества второго активного ингредиента, эквивалентного 100 мг габапентина или прегабалина.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 0,250 и 0,100 мг, предпочтительно между 0,200 и 0,111 мг, и более предпочтительно между 0,167 и 0,125 мг, для количества второго активного ингредиента, эквивалентного 10 мг мирогабалина.

Композиции габапентина, известные в области техники, обычно включают от 100 мг до 800 мг габапентина, в частности 100 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг габапентина. В соответствии с изобретением тразодон может быть добавлен к таким композициям с целью обеспечения массового соотношения, выражаемого как массовое соотношение тразодон:габапентин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100, более предпочтительно между 1:50 и 1:90, и еще более предпочтительно между 1:60 и 1:80 для комбинированного применения в лечении диабетической нейропатической боли.

В соответствии с первым вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 100 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 2,50 и 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг.

В соответствии со вторым вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 300 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 7,50 и 3,00 мг, предпочтительно от 6,00 до 3,33 мг, и более предпочтительно от 5,00 до 3,75 мг.

В соответствии с третьим вариантом осуществления изобретения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 400 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 10,00 и 4,00 мг, предпочтительно 8,00-4,44 мг, и более предпочтительно от 6,67 до 5,00 мг.

Другие варианты осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть рассмотрены в рамках изобретения, пока массовое соотношение тразодон:габапентин сохраняется.

Композиции прегабалина, известные в области техники, обычно включают от 25 мг до 300 мг прегабалина, в частности 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 225 мг и 300 мг прегабалина. В соответствии с изобретением тразодон может быть добавлен к таким композициям с целью обеспечения массового соотношения, выражаемого как массовое соотношение тразодон:прегабалин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100, более предпочтительно между 1:50 и 1:90, и еще более предпочтительно между 1:60 и 1:80 для комбинированного применения в лечении диабетической нейропатической боли.

В соответствии с первым вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 50 мг прегабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 1,25 до 0,50 мг, предпочтительно от 1,00 до 0,56 мг, и более предпочтительно от 0,83 до 0,63 мг.

В соответствии со вторым вариантом осуществления изобретения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 100 мг прегабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 2,50 до 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг.

В соответствии с третьим вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 300 мг прегабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона между 7,50 и 3,00 мг, предпочтительно от 6,00 до 3,33 мг, и более предпочтительно от 5,00 до 3,75 мг.

Другие варианты осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть расценены в рамках изобретения, пока массовое соотношение тразодон:прегабалин сохраняется.

Композиции мирогабалина, известные в области техники, включают от 2,5 мг до 30 мг мирогабалина, в особенности 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 30 мг мирогабалина. В соответствии с изобретением, тразодон может быть добавлен к таким композициям с целью обеспечения массового соотношения, выражаемого как тразодон:мирогабалин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100, более предпочтительно между 1:50 и 1:90, и еще более предпочтительно между 1:60 и 1:80 для комбинированного применения в лечении диабетической нейропатической боли.

В соответствии с первым вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 5 мг мирогабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 0,125 до 0,050 мг, предпочтительно от 0,100 до 0,056 мг, и более предпочтительно от 0,083 до 0,063 мг.

В соответствии со вторым вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 10 мг мирогабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 0,250 до 0,100 мг, предпочтительно 0,200-0,111 мг, и более предпочтительно 0,067-0,125 мг.

В соответствии с третьим вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, следовательно, включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 15 мг мирогабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 0,375 до 0,150 мг, предпочтительно от 0,300 до 0,167 мг, и более предпочтительно от 0,250 до 0,187 мг.

Другие формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть рассмотрены в рамках изобретения, пока массовое соотношение тразодон:мирогабалин сохраняется.

Пролекарства габапентина или прегабалина или мирогабалина включены в рамки настоящего изобретения. Химически модифицированное лекарственное средство или пролекарство должно иметь фармакокинетический профиль, отличный от такового исходного, позволяя более легкую абсорбцию через эпителий слизистой, улучшенную композицию соли и/или растворимость, улучшенную системную стабильность (например, для увеличенного периода полужизни в плазме).

Такие химические модификации могут быть (i) производными сложных эфиров, (ii) производными амидов, (iii) производными карбамата, (iv) производными N-ацилоксиалкила, (v) производными N-ацилоксиалкоксикарбонила, (vi) пептидами и (vii) их любыми комбинациями.

Сложный эфир может быть получен из карбоксильной группы молекулы лекарственного средства известными средствами. Амид может быть получен из карбоксильной или аминогруппы молекулы лекарственного средства известными средствами. Производные сложного эфира или амида могут быть разрушены, например, из эстераз или липаз.

Количество атомов углерода, присутствующих в соединениях, используемых для получения таких производных сложных эфиров, амидов, карбаматов, N-акрилоксиалкила и N-акрилоксиалкоксикарбонила равно или менее чем 10, предпочтительно равно или менее чем 7, более предпочтительно равно или

менее чем 5. Применимые примеры соединения представляют собой спирты, карбоновые кислоты и амины, имеющие от 1 до 5 атомов углерода.

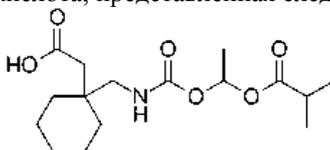
Пептид может быть связан с молекулой лекарственного средства посредством образования амидных связей с карбоксильной или аминогруппой молекулы лекарственного средства известными средствами. Пептиды могут быть распознаны специфическими или неспецифическими протеиназами.

Количество аминокислот, присутствующих в соединениях, используемых для получения таких пептидных производных, равно или менее чем 5, предпочтительно равно или менее чем 4, более предпочтительно равно или менее чем 3.

Производное карбамата, N-циклоксиалкоксиалкила и производное N-циклоксиалкоксикарбонила могут быть получены из аминогруппы молекулы лекарственного средства известными средствами. Такие производные могут быть разрушены эстеразами и/или разлагаться спонтанно.

Применимые примеры подходящих лекарственных средств описаны, например, в Stella V.J. et al., "Prodrug Strategies to overcome poor water solubility", *Advance Drug Delivery Reviews* 59 (2007) 677-694, and in Simplicio A.L. et al., "Prodrugs for Amines", *Molecules* 2008, 13, 519-547.

Особенно применимым примером пролекарства габапентина является габапентин энакабил, химическое наименование IUPAC 2-(1-{{(1-[(2-метилпропаноил)окси]этокси}карбонил)амино}метил}циклогексил) уксусная кислота, представленная следующей структурной формулой:



Соли тразодона, габапентина, прегабалина и мирогабалина включены в рамки настоящего изобретения. Соль может быть получена из физиологически приемлемых органических и неорганических соединений, имеющих кислую или основную функциональную группу.

Типичными примерами подходящих физиологически приемлемых неорганических кислот являются соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота.

Типичными примерами подходящих физиологически приемлемых органических кислот являются уксусная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота и виннокислотная кислота.

Типичными примерами физиологически приемлемых неорганических оснований являются гидроксиды, карбонаты и гидрокарбонаты аммония, кальция, магния, натрия и калия, например, гидроксид аммония, гидроксид кальция, карбонат магния, карбонат натрия и гидрокарбонат калия.

Типичными примерами физиологически приемлемых органических оснований являются: аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, N-метилглюкамин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, N-(2-гидроксиэтил)пиперидин, N-(2-гидроксиэтил)пирролидин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и трометамин.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для системного применения.

Более предпочтительно фармацевтическую композицию по настоящему изобретению рецептируют для перорального или парентерального введения.

Предпочтительно, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают в соответствующих лекарственных формах.

Примерами соответствующих лекарственных форм являются: таблетки, капсулы, покрытые оболочкой таблетки, гранулы и растворы и сиропы для перорального применения; кремы, мази и антисептические пластыри для местного введения; суппозитории для ректального введения и стерильные растворы для инъекции, аэрозольного или глазного применения.

Предпочтительными лекарственными формами являются таблетки, покрытые оболочкой таблетки, капсулы и растворы для перорального введения.

Лекарственные формы фармацевтической приемлемой композиции по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с методиками, хорошо известными фармацевтическим химикам, включая смешивание, гранулирование, прессование, растворение, стерилизацию и подобные.

Такие лекарственные формы преимущественно рецептируют для обеспечения контролируемого высвобождения активного ингредиента с течением времени. В частности, в зависимости от типа терапии, требуемое время высвобождения может быть очень коротким, нормальным или длительным.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержится в единственной лекарственной форме.

Настоящее изобретение также включает множественные лекарственные формы, содержащие количества первого и второго активных ингредиентов, соответственно, для приема одновременно с целью введения указанного первого и второго активного ингредиента в массовом соотношении между указанным первым активным ингредиентом и указанным вторым активным ингредиентом, выражаемым как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин или миробаалин, между 1:40 и 1:100, предпочтительно менее чем 1:40 и до 1:100, предпочтительно между 1:50 и 1:90, и даже более предпочтительно между 1:60 и 1:80.

Например, лекарственные формы, содержащие 100 мг габапентина или прегабалина, могут быть скомбинированы с лекарственными формами, содержащими от 2,50 до 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг тразодона для комбинированного применения в лечении диабетической нейропатической боли.

Сходным образом, лекарственные формы, включающие 10 мг миробаалина, могут быть ассоциированы с лекарственными формами, включающими от 0,250 до 0,100 мг, предпочтительно от 0,200 до 0,111 мг, и более предпочтительно от 0,167 до 0,125 мг тразодона для комбинированного применения в лечении диабетической нейропатической боли.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, которая включает загустители, глидеры, вяжущие средства, дезинтегрирующие средства, наполнители, загустители, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферы, разжижающие средства, смазывающие вещества, увлажнители, адсорбенты, соли для регуляции осмотического давления, эмульгаторы, ароматизаторы, красители, подсластители и подобные.

Особенно предпочтительными вспомогательными веществами являются карбонат натрия, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахара, лактоза, пектин, декстрин, крахмал (особенно кукурузный крахмал), гликолат крахмала натрия, желатин, микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, повидон, масло какао, диоксид титана (E171), красный оксид железа и желтый оксид железа (E172), и подобные.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению оказалась неожиданно применимой в лечении боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, но считают, что она также может быть использована в лечении боли, возникающей в результате других типов нейропатий, в частности пост-герпетической невралгии и постхирургической нейропатической боли.

Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, но без его ограничения.

Примеры

Пример 1 - клиническое исследование.

Клиническое исследование проводили на популяции из 42 пациентов обоих полов и в возрасте от 18 до 75 лет с диабетической нейропатией. Пациентов делили на три группы и проводили рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, с двойной имитацией для пациентов в группе 2.

Группа 1 получала 20 мг тразодона (10 капель раствора 6% тразодона гидрохлорида) три раза в сутки в течение 8 недель, всего до 60 мг в сутки.

Группа 2 получала 10 мг тразодона (5 капель раствора 6% тразодона гидрохлорида) три раза в сутки в течение 8 недель всего 30 мг в сутки.

Группа 3 получала плацебо, 10 капель перорального раствора три раза в сутки в течение 8 недель.

В течение девятой недели, завершая клиническое исследование, группа 1 получала 10 мг тразодона три раза в сутки всего 30 мг в сутки, тогда как группа 2 и группа 3 получали плацебо.

6% раствор тразодона гидрохлорида содержит тразодона гидрохлорид (6%), макрогол (35%), пропиленгликоль (30%), лимонную кислоту (0,5%), сахарозу (0,15%), гидроксид натрия (0,125%), пропилгаллат (0,10%), эдетат динатрия (0,05%), и очищенную воду, как необходимо до 100 мл. Раствор плацебо идентичен раствору тразодона, но без активного ингредиента.

Габапентин вводили в нарастающей дозировке для всех пациентов, получавших лечение в соответствии со схемой лечения, показанной в табл. 1 ниже, с использованием капсул, содержащих 100 мг, 300 мг и 400 мг коммерчески доступного габапентина (Neurontin®, Pfizer). Капсулы содержат моногидрат лактозы, кукурузный крахмал и тальк в качестве вспомогательных веществ, и комбинации красителей E171 и E772.

Таблица 1

Содержимое капсулы (мг)	Дозирование	Период	Дозировка (мг/сутки)
100	1 капсула 3 раза в сутки	1 ^я неделя	300
100	2 капсулы 3 раза в сутки	2 ^я неделя	600
300	1 капсула	3 ^я неделя	900

	3 раза в сутки		
400	1 капсула 3 раза в сутки	4 ^я неделя	1200
300	2 капсулы 3 раза в сутки	5 ^я неделя	1800
400	2 капсулы 3 раза в сутки	6 ^я -8 ^я недели	2400

В табл. 2 ниже показано соотношение тразодон:габапентин для каждой группы 1 и 2 во время лечения:

Таблица 2

	Группа 1	Группа 2
1 ^я неделя	1:5	1:10
2 ^я неделя	1:10	1:20
3 ^я неделя	1:15	1:30
4 ^я неделя	1:20	1:40
5 ^я неделя	1:30	1:60
6 ^я неделя	1:40	1:80
7 ^я неделя	1:40	1:80
8 ^я неделя	1:40	1:80
9 ^я неделя	1:80	n.a.

В начале лечения и в конце каждой недели лечения пациенты, получавшие лечение, заполняли Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF), которая включает вопросы, касающиеся самооценки боли (Zelman DC, et al., "Validation of a modified version of the pain inventory brief for painful diabetic peripheral neuropathy", J. Pain Symptom Manage. 2005 Apr; 29(4):401-10).

В частности, пациенты оценивали среднюю интенсивность боли за неделю перед оценкой (пункт 5) и в момент оценки (пункт 6) по шкале от 0 до 10, где 0 представляет собой "отсутствие боли" и 10 представляет собой "большая боль, чем которую ты можешь представить".

На каждом визите оценки собирали и обрабатывали с целью определения отклонения от среднего значения для каждой группы в начале лечения. Результаты суммировали в следующих табл. 3 и 4, из которых получали графики, показанные на фиг. 1 и 2, соответственно.

Таблица 3

Вопрос 5	Отклонение средней оценки боли от начала лечения (визит 0)		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Визит 1	-0,7	-1,1	-1,0
Визит 2	-1,4	-1,6	-1,7
Визит 3	-1,7	-2,0	-2,1
Визит 4	-2,1	-2,8 *	-1,9
Визит 5	-2,2	-2,9 **	-2,1
Визит 6	-2,3	-2,8 ***	-2,4
Визит 7	-2,6	-3,0 ***	-2,4
Визит 8	-2,6	-3,1 ***	-2,5
Визит 9	-2,7	-3,2 **	-2,5

* $p < 0,05$ vs группа 3;

** $p < 0,1$ vs группа 3;

*** $p < 0,5$ vs группа 3.

Таблица 4

Вопрос 6	Отклонение средней оценки боли от начала лечения (Визит 0)		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Визит 1	-0,6	-1,0	-0,9
Визит 2	-1,4	-1,4	-1,4
Визит 3	-1,6	-1,9	-1,7
Визит 4	-2,2	-2,5 *	-1,6
Визит 5	-2,2	-2,6 **	-1,8
Визит 6	-2,2	-2,7 **	-2,0
Визит 7	-2,6	-2,7 **	-1,9
Визит 8	-2,4	-2,9 *	-2,0
Визит 9	-2,6	-3,1 *	-2,0

* $p < 0,05$ vs группа 3;

** $p < 0,1$ vs группа 3;

*** $p < 0,5$ vs группа 3.

На фиг. 1 показано отклонение от начальной оценки интенсивности боли за неделю, предшествующую оценке (пункт 5). В конце 4-й и 5-й недели, группа 2 продемонстрировала значительное уменьшение боли почти на один балл по сравнению с группами 1 и 3, которая затем оставалась на около половине балла за следующие недели.

На фиг. 2 показано отклонение от исходного значения интенсивности боли (пункт 6). В конце 4-й недели на всем протяжении последующего периода до конца лечения, группа 2 продемонстрировала значительное снижение боли почти на один балл по сравнению с группой 3 и около половины балла по сравнению с группой 1.

Эффект, полученный для группы 2 пациентов, является все больше удивительным, расценивая, что количество тразодона, вводимое группе 2, составляет половину количества, вводимого группе 1, в той степени, что синергический эффект, связанный с относительными количествами тразодона и габапентина для отношений менее чем 1:40, является убедительным.

Эффект, полученный для пациентов группы 2, также показывает линейную и прогрессивно уменьшающуюся тенденцию в последние недели лечения, таким образом давая ощущение, что пролонгирование лечения может приводить дополнительно к уменьшению ощущения боли, в отличие от тенденции результата пациентов группы 1 и 3, где кривая показывает постоянную тенденцию с уплощением после шестой недели.

Наконец, в табл. 5 ниже показано для каждой группы пациентов и для ответов, данных на вопрос 5 (i) сумма всех отклонений, полученных на каждом визите, (ii) процент пациентов с уменьшением на по меньшей мере 50% по сравнению с исходным значением, и (iii) относительный индекс NNT (количество пациентов, которое необходимо пролечить).

Таблица 5

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Отклонения сумма	-116,3	-142,5 **	-117,6
Пациенты со снижением на 50%	54,0	62,8	45,8
NNT	12,2	5,9	-

** p<0,5 vs группа 3.

Полученные результаты подтверждают неожиданный эффект лечения группы 2, с достоверным увеличением общего уменьшения боли относительно группы 1 и группы 3, и крайне благоприятного и обещающего значения NNT.

Пациенты, получавшие лечение, также заполняли опросник оценки состояния здоровья SF-36 (G. Apolone et al., "Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati", Editore Guerini e Associati, Nona Edizione, Gennaio 2005).

Опросник SF-36 включает набор из 36 вопросов, определяющих восемь различных аспектов общего здоровья, а именно физическую активность (PF - физическая функция), ролевое и физическое здоровье (RP - ролевое участие), физическую боль (BP - боль организма), общее здоровье (GH - общее здоровье), жизненную силу (VT - жизненная сила), социальные активности (SF - социальное функционирование), ролевое и эмоциональное состояние (RE - эмоциональная роль), и психическое здоровье (MH - ментальное здоровье).

Информацию, полученную по этим восьми аспектам, собирали для определения суммы физического компонента (PCS) и суммы психического компонента (MCS) состояния здоровья.

MCS главным образом относится к аспектам жизненной силы (VT), социальной активности (SF), роли и эмоционального состояния (RE) и психического здоровья (MH), и является мерой, используемой для оценки процента пациентов с положительным риском депрессии или тревоги по сравнению с обычной общей популяцией.

Результаты собраны в табл. 6 ниже, из которой получали график, показанный на фиг. 3.

Результаты выражены, как процент пациентов с положительным риском депрессии или тревожности по сравнению с нормальной общей популяцией, в которой приблизительно нормальным значением является 18.

Таблица 6

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Визит 0	31	52	38
Визит 8	25	21	29

Заметный эффект лечения группы 2 был показан, как уменьшающий риск депрессии у пациентов с диабетической нейропатией.

Хотя в начале лечения (Визит 0) больший процент (52%) пациентов в группе 2 имели положительный риск депрессии по сравнению с группой 1 (31%) и группой 3 (38%), в конце лечения (Визит 8) процент риска в группе 2 снижился до 21% (по сравнению с 25% в группе 1 и 29% в группе 3). Указанное значение очень близко к оцененному риску депрессии в общей популяции (непрямой контроль) 18%.

Результаты табл. 6 для группы 2 дополнительно подтверждают гипотезу синергического эффекта, связанного с относительными количествами тразодона и габапентина для соотношений менее чем 1:40.

Пример 2 - композиции.

Следующие табл. 7 и 8 обеспечивают некоторые неограничивающие примеры композиций тразодона и габапентина для применения по настоящему изобретению:

Таблица 7

Капсулы	мг	мг	мг
Габапентин	100	300	400
Тразодон	1,25	3,75	5,00
Лактоза	13	41	54
Кукурузный крахмал	40	40	40
Тальк	5	5	5

Таблица 8

Таблетки	мг	мг	мг
Габапентин	100	300	400
Тразодон	1,50	4,50	6,00
Лактоза	200	600	600
Крахмал	50	50	50
Гликолат натрия крахмала	15	45	45
Повидон	5	5	5
Стеарат магния	4	4	4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и постхирургической нейропатической боли, которая включает (а) комбинацию (i) первого активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из тразодона и его соли, и (ii) второго активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, мирогабалина, их соли и их пролекарства, где указанным пролекарством является габапентин энакарбил, и (б) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента к указанному второму активному ингредиенту, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, менее чем 1:40 и до 1:100.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента и указанного второго активного ингредиента, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, между 1:50 и 1:90.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента к второму активному ингредиенту, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, между 1:60 и 1:80.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 2,50 до 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг, для количества второго активного ингредиента, эквивалентное 100 мг габапентина или прегабалина.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 100 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 2,50 до 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 300 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 7,50 до 3,00 мг, предпочтительно от 6,00 до 3,33 мг, и более предпочтительно от 5,00 до 3,75 мг.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 400 мг габапентина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 10,00 до 4,00 мг, предпочтительно от 8,00 до 4,44 мг, и более предпочтительно от 6,67 до 5,00 мг.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 50 мг прегабалина, и количество первого

активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 1,25 до 0,50 мг, предпочтительно от 1,00 до 0,56 мг, и более предпочтительно от 0,83 до 0,63 мг.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 100 мг прегабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 2,50 до 1,00 мг, предпочтительно от 2,00 до 1,11 мг, и более предпочтительно от 1,67 до 1,25 мг.

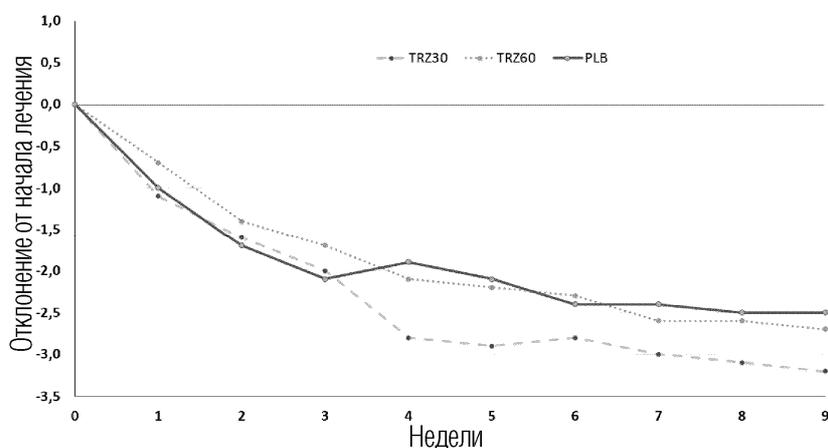
10. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество второго активного ингредиента, эквивалентное 300 мг прегабалина, и количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 7,50 до 3,00 мг, предпочтительно от 6,00 до 3,33 мг, и более предпочтительно от 5,00 до 3,75 мг.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция включает количество первого активного ингредиента, эквивалентное количеству тразодона от 0,250 до 0,100 мг, предпочтительно от 0,200 до 0,111 мг, и более предпочтительно от 0,167 до 0,125 мг, для количества второго активного ингредиента, эквивалентного 10 мг мирогабалина.

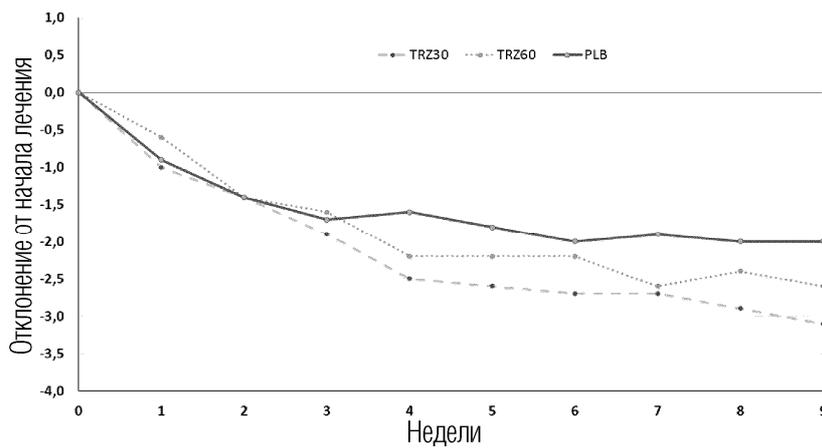
12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная соль образуется с физиологически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами или основаниями.

13. Фармацевтическая комбинация для лечения боли, возникающей в результате диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и постхирургической нейропатической боли, которая включает (а) первый активный ингредиент, выбираемый из группы, состоящей из тразодона и его соли, и (б) второй активный ингредиент, выбираемый из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, мирогабалина, их соли и их пролекарства, где указанным пролекарством является габапентин энакарбил, где указанная фармацевтическая комбинация включает массовое соотношение указанного первого активного ингредиента к указанному второму активному ингредиенту, выражаемое как массовое соотношение тразодон:габапентин или прегабалин, или мирогабалин, менее чем 1:40 и до 1:100, и при этом указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент включены в стандартную лекарственную форму или включены в первую лекарственную форму, содержащую указанный первый активный ингредиент, и вторую лекарственную форму, содержащую второй активный ингредиент, соответственно.

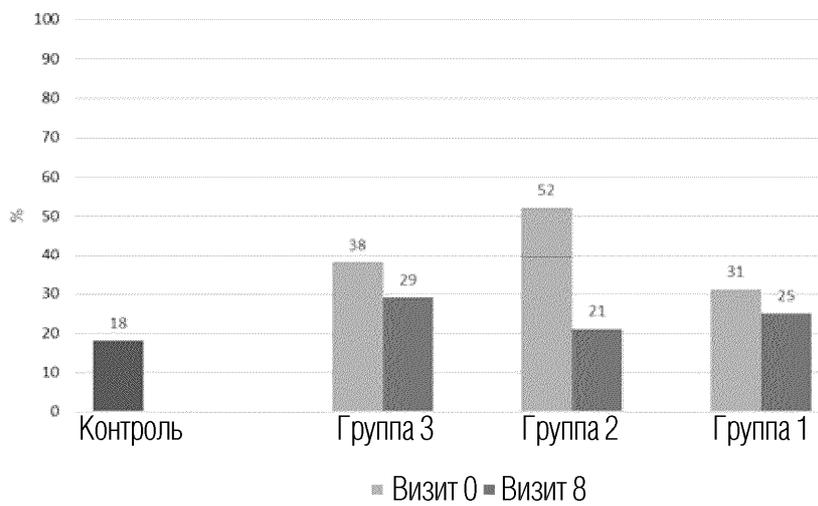
14. Фармацевтическая комбинация по п.13, где указанная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, капсул и растворов для перорального введения.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

