

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045581**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.07
- (21) Номер заявки
202291854
- (22) Дата подачи заявки
2020.12.01
- (51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ МИРТАЗАПИНА И ТИЗАНИДИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

- (31) **2019139129**
- (32) **2019.12.02**
- (33) **RU**
- (43) **2022.09.05**
- (86) **PCT/RU2020/050357**
- (87) **WO 2021/112724 2021.06.10**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**
- (72) Изобретатель:
**Бенишвили Аллан Герович,
Морозова Маргарита Алексеевна,
Запольский Максим Эдуардович (RU)**
- (74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**
- (56) WO-A1-2014148951
WO-A2-2010080580
WO-A1-2008009141
WO-A1-2009092601

-
- (57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине и касается новой фармацевтической композиции, включающей миртазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения болевых расстройств, отличающееся тем, что количество миртазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг, при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1. Изобретение также относится к фармацевтической комбинации, лекарственному средству, их применению и способу лечения болевого расстройства.

B1

045581

045581

B1

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине и касается нового применения фармацевтической комбинации, включающей мirtазапин и тизанидин, или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения болевых расстройств, отличающегося тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг, а также к фармацевтической комбинации, включающей комбинацию мirtазапина и тизанидина и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, и способу лечения болевого расстройства.

Боль относится к наиболее частым жалобам, с которыми имеют дело врачи самых разных специальностей в повседневной практике.

Для лечения и предупреждения болевых синдромов используют различные препараты:

препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП)

обеспечивающие снижение концентрации вещества Р (препараты стручкового перца для наружного применения - капсаицин, капсин и др.);

локальные анестетики;

опиаты;

препараты, воздействующие на ГАМК-ергические структуры (баклофен, сирдалуд, габапентин);

противосудорожные препараты (карбамазепин, вальпроаты, бензодиазепины и др.);

препараты - агонисты альфа₂-адренорецепторов;

блокаторы обратного захвата серотонина, например, amitриптилин;

антидепрессанты.

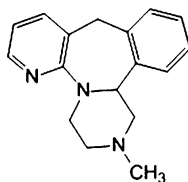
Для разработки более эффективных методов устранения и предупреждения боли предпринимаются попытки комбинирования различных групп препаратов. Однако, в настоящее время таких комбинаций найдено немного. Это связано в частности с развитием различных побочных эффектов при комбинированном воздействии.

Известны комбинации для лечения головной боли, содержащие парацетамол или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, и мirtазапин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, необязательно в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями [1]. Данное решение имеет узкую область применения, а именно, предназначено для лечения головной боли.

Известна комбинация, содержащая мirtазапин и зонисамид, используемая при лечении расстройств, таких как депрессия, шизофрения, тревожные расстройства, связанные со сном нарушения дыхания, бессонница, мигрень, хронические ГБН, приливы, боли в пояснице; невропатические боли и функциональные соматические синдромы [8]. При этом комбинация зонисамида с мirtазапином используется для уменьшения одного или нескольких побочных эффектов мirtазапина, таких как чрезмерная дневная сонливость, седативность и увеличение веса.

Однако для зонисамида характерны различные нежелательные явления, включая транзиторное увеличение уровня ферментов печени, изменение веса, гематологические нарушения, неврологические/психиатрические нарушения, такие как бессонница, агитация и раздражительность, нежелательные явления со стороны мочевыделительной и сердечнососудистой системы [3], что вряд ли является допустимым при лечении болевых расстройств, связанных с болезненными мышечными спазмами или спастичностью скелетных мышц.

Мirtазапин - тетрациклический антидепрессант с преимущественно седативным действием. Является антагонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов в центральной нервной системе и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, поскольку мirtазапин блокирует серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы. Считается, что оба энантиомера мirtазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер, блокируя α_2 -адрено- и серотониновые 5-HT₂-рецепторы, а R(-) энантиомер, блокируя серотониновые 5-HT₃-рецепторы. Седативные свойства мirtазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам. Мirtазапин практически не обладает M-холиноблокирующей активностью и в терапевтических дозах оказывает ограниченный эффект (например, ортостатическая гипотензия) на сердечно-сосудистую систему.



Мirtазапин

Мirtазапин раскрыт в патенте США [4]. Двойной механизм действия мirtазапина на 2 нейротрансмиттерные системы определяет его как норадренергический и специфический серотонинергиче-

ский антидепрессант. По своему действию миртазапин довольно быстро способен нейтрализовать проявления тревоги, даже в первые дни лечения. Имеющиеся данные дают основания предполагать, что миртазапин превосходит плацебо при лечении депрессий с тревогой и бессонницей. Пациенты, получавшие миртазапин, имели значительное ($p < 0,05$) снижение симптомов тревоги в 1, 2, 4, 6 неделях исследования, а также в конце лечения по сравнению с плацебо. Ряд сравнительных исследований демонстрирует, что миртазапин превосходит другие антидепрессанты, такие как циталопрам, флуоксетин, пароксетин, в части быстрого уменьшения тревожной симптоматики [5].

Миртазапин оказался эффективен и при лечении посттравматического стрессового расстройства. Более половины пациентов демонстрировали позитивную динамику по показателям редуции тревожного компонента как при опросе врача, так и при самотестировании. Миртазапин эффективен при лечении депрессии с генерализованным тревожным расстройством. Например, в 8-недельном пилотном исследовании показано выраженное уменьшение депрессивной и тревожной симптоматики. Особенностью миртазапина является также и факт, что он не угнетает цитохром P-450 [6].

В отношении миртазапина известно, что он исследовался в отношении антиболевого эффекта, и может быть использован в терапии хронических невропатических болевых состояний, головной боли напряженного типа и других болевых состояний [7-11].

При болевых синдромах спазм в мышцах развивается при двух принципиально отличающихся друг от друга группах заболеваний:

неврологические болезни;

дегенеративно-дистрофические поражения суставов и позвоночника - остеохондроз, спондилёз, спондилоартроз, артроз суставов конечностей.

Две вышеперечисленные патологии принципиально отличаются друг от друга. При заболеваниях нервной системы развивается болезненный мышечный спазм или тоническое напряжение мышечных волокон при нанесении болевого раздражения.

Характеристика боли при болезненном мышечном спазме

носит локальный характер в пределах спазмированной мышцы;

провоцируется раздражением поражённой мышцы;

при прощупывании мышечных волокон определяется интенсивная боль;

тонус повышен.

Основные черты боли при дегенеративно-дистрофических поражениях или миофасциальном болевом синдроме:

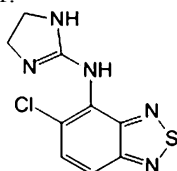
отраженная или региональная боль, которая всегда находится далеко от спазмированной мышцы;

при пальпации болезненной мышцы боль значительно усиливается;

резкий диффузный мышечный спазм с включениями участков уплотнения, которые играют роль спускового крючка, при нажатии на эти зоны развивается очень интенсивная боль и в мышце, и на отдалении [12].

Существуют миорелаксанты, действующие исключительно на первую или вторую группы заболеваний, например только на болезни нервной системы, или системные заболевания соединительной ткани.

Тизанидин - миорелаксант центрального действия. Стимулируя пресинаптические альфа₂-рецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы). Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление постсинаптической передачи возбуждения. Поскольку именно этот механизм отвечает за избыточный мышечный тонус, то при его подавлении мышечный тонус снижается. В дополнение к миорелаксирующим свойствам, тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект.



Тизанидин

Тизанидин расслабляет скелетную мускулатуру при хронических спастических состояниях спинального и церебрального происхождения, устраняет острые болезненные мышечные спазмы и клонические судороги. Снижает сопротивление мышц при пассивных движениях, повышает силу произвольных мышечных сокращений.

Миорелаксирующие препараты снижают патологически повышенный мышечный тонус. Благодаря этому уменьшается боль (разрыв порочного круга "боль-мышечный спазм-боль"), увеличивается объем активных движений. Тизанидин применяют в дозе 4-6 мг/день с возможным постепенным повышением до 12 мг/день. Эффект проявляется на первой неделе лечения [13]. Использование миорелаксанта позволяет излечить мышцу не только от активных, но и от латентных триггерных точек, т.е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование миофасциального болевого синдрома (МФС).

Известна комбинация, содержащая альфа-2 агонисты рецептора в концентрации, эффективной для получения терапевтического эффекта, и альфа-2 антагонисты адренергических рецепторов в концентрациях, способных эффективно усиливать терапевтический эффект альфа-2 агонистов рецептора [14]. В качестве состояния, при котором требуется введение такой комбинации, может быть боль, гипертония, глаукома. Решается задача потенцирования анальгетического действия агонистов α_2 -адренорецепторов и уменьшения их нежелательных побочных эффектов путем комбинирования агонистов α_2 -адренорецепторов с антагонистами α_2 -адренорецепторов. В то же время мirtазапин и тизанидин указаны в заявке лишь как одни из большого числа принципиально возможных антагонистов и антагонистов α_2 -адренорецепторов, поэтому этот документ не наталкивает специалиста на предпочтительность использования именно мirtазапина и тизанидина в качестве антагониста и агониста α_2 -адренорецепторов, соответственно, и не дает специалисту оснований полагать, что при выборе именно мirtазапина в качестве антагониста α_2 -адренорецепторов и тизанидина в качестве агониста α_2 -адренорецепторов может быть достигнут сверхсуммарный (синергитический) анальгезирующий эффект. Напротив, результаты *in vivo* исследований, приведенные в данном источнике, подтверждают наличие анальгезирующих свойств лишь у комбинации клонидина и атипемазола (пример 3). Задача, решаемая при создании данной комбинации, - предотвращение побочных эффектов и толерантности к терапии агонистом α_2 -адренорецепторов, таких как седативный эффект у клонидина, а также зависимости за счет использования ультранизких доз антагониста α_2 -адренорецепторов. В качестве предпочтительных примеров комбинации агониста α_2 -адренорецепторов и сверхмалых доз антагониста α_2 -адренорецепторов приводятся конкретные примеры, включающие антагонист α_2 -адренорецепторов и агонист α_2 -адренорецепторов, взятые в количественном соотношении 1:1000, 1:10000, 1:100000 или 1:1000000.

Ближайшим аналогом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для лечения при болевых расстройствах в виде твердой лекарственной формы для перорального введения, характеризующаяся тем, что она содержит мirtазапина 5-50 мг; тизанидина 0,5-6 мг при их соотношении 20:1-5:1 и фармацевтически приемлемый носитель [15]. Аналог обеспечивает создание эффективного средства для предупреждения и лечения болевого расстройства, хорошо переносимого пациентами. Указывается фармацевтическая комбинация в виде таблетки с содержанием мirtазапина 20 мг и тизанидина 1 мг (в соотношении 20:1). При этом в указанном источнике не раскрыто, в каких дозах следует принимать данную комбинацию. В рамках настоящего изобретения неожиданно показана возможность достижения синергитического эффекта при использовании мirtазапина в комбинации с тизанидином, взятых в ином количественном соотношении, а именно 2,5:1, который превосходит эффект, достигаемый при соотношении мirtазапина к тизанидину согласно прототипу.

Перейдя к доклиническим и клиническим исследованиям, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение фармацевтической комбинации или фармацевтической композиции, включающей мirtазапин и тизанидин, или их фармацевтически приемлемые соли, когда суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина - от 6 до 24 мг, в соотношении 2,5:1 соответственно, приводит к наиболее эффективному лечению болевых расстройств, связанных с болезненными мышечными спазмами или спастичностью скелетных мышц, уменьшает острую токсичность компонентов применяемой комбинации и их аддиктивность, способствует улучшению качества жизни у пациентов со стойким болевым синдромом, уменьшению болевых ощущений и депрессивных состояний, сопутствующих ощущению боли. Изобретение также обеспечивает расширение арсенала лекарственных средств, обладающих комбинированным (миорелаксантным и обезболивающим) действием.

Задачей настоящего изобретения является создание лекарственного средства с повышенной эффективностью для лечения и/или профилактики болевых расстройств, в том числе при болевых расстройствах, связанных с болезненными мышечными спазмами или спастичностью скелетных мышц, обладающего комбинированным (миорелаксантным и обезболивающим) действием, повышенным профилем безопасности и переносимости.

Технические результаты:

синергитический эффект при использовании мirtазапина в комбинации с тизанидином;

повышение безопасности, переносимости;

расширение арсенала лекарственных средств, обладающих комбинированным (миорелаксантным и обезболивающим) действием;

улучшение качества жизни у пациентов со стойким болевым синдромом. Поставленная задача решается, а технический результат достигается применением фармацевтической комбинации или фармацевтической композиции, включающей мirtазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения болевых расстройств, отличающееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг, в соотношении 2,5:1 соответственно.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 45 мг, а тизанидина от 6 до 18 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 30 мг, а тизанидина от 6 до 12 мг;

суточная дозировка миртазапина составляет от 30 до 45 мг, а тизанидина от 12 до 18 мг;
 массовое соотношение миртазапина к тизанидину составляет 2,5 к 1;
 суточная дозировка миртазапина составляет 60 мг, а тизанидина 24 мг;
 суточная дозировка миртазапина составляет 45 мг, а тизанидина 18 мг;
 суточная дозировка миртазапина составляет 30 мг, а тизанидина 12 мг;
 суточная дозировка миртазапина составляет 15 мг, а тизанидина 6 мг;
 фармацевтическая комбинация выполнена в виде твердой лекарственной формы для перорального введения;

твердая лекарственная форма для перорального введения содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество;

твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку;

таблетка представляет собой двухслойную таблетку;

двухслойная таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия;

двухслойная таблетка включает слой, содержащий миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль, и слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно;

слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает полимерный замедлитель высвобождения, и полимерный замедлитель высвобождения тизанидина представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения;

гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил- или пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы или сукцинат этилцеллюлозы;

миртазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего миртазапин;

слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина, а слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина;

фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой тизанидина гидрохлорид;

слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, дополнительно включает лубрикант;

слой, содержащий тизанидин, содержит тизанидина гидрохлорид в количестве 0,5-30 мас.%, гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения в количестве 0,5-99 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-2,5 мас.%;

лубрикант в слое с тизанидином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

слой с миртазапином содержит миртазапин, наполнитель, разрыхлитель и лубрикант;

слой с миртазапином содержит миртазапин в количестве 5-35 мас.%, наполнитель в количестве 70-95 мас.%, разрыхлитель в количестве 1-10 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-5 мас.%;

лубрикант в слое с миртазапином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

наполнитель выбран из маннита, сорбита, изомальта, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфатов кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты и их смесей;

разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного, горохового или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных силикатов, карбоната натрия и их смесей;

комбинация дополнительно содержит связующее, выбранное из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, арабийской камеди и их смесей в количестве 0,5-5 мас.%;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 0,5-30; кислота стеариновая - 0,5-2,0; гидроксипропилметилцеллюлоза - 30,0-50,0; метакрилата аммония сополимер - 40,0-75,0 кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,0.

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза (K100M) - 40,28; метакрилата аммония сополимер, тип А - 20,835; метакрилата аммония сополимер, тип Б - 33,33; кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) - 0,635.

Слой с тизанидином получен путём прямого прессования;

слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: миртазапин - 1,0-35,0; маннит - 20,0-40,0; целлюлоза микрокристаллическая - 40,0-60,0;

поливинилпирролидон - 0,5-5,0; кросповидон - 0,5-5,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,5; магния стеарат - 0,5-2,5;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: мirtазапин (микронизированный) - 10,0; маннит- 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон (K30) - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) - 0,53; магния стеарат- 1,0;

слой с мirtазапином получен путём влажного гранулирования;

болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц;

болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника;

заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы;

болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством;

спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием;

неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается получением фармацевтической композиции для лечения болевых расстройств, включающей комбинацию мirtазапина и тизанидина или их фармацевтически приемлемых солей при массовом соотношении мirtазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, предназначенный для применения в суточной дозировке мirtазапина от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг.

Фармацевтическая композиция для лечения болевых расстройств, включающая комбинацию мirtазапина и тизанидина, может включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Подбор конкретных вспомогательных веществ осуществляется в зависимости от предполагаемого пути введения и лекарственной формы, как известно специалисту в данной области техники. Подходящие фармацевтические носители, наполнители и их составы описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных и распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы активного вещества, способа введения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, таких как моностеарат алюминия, желатин, производные целлюлозы или гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения, который представляет собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил- или пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы или их смесей. Разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, натрия карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного, горохового или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных силикатов, карбоната натрия и их смесей. Связующие могут быть выбраны из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, арабийской камеди и их смесей. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, сахароза, глюкоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфаты кальция, микрокристаллическая целлюлоза, маннит, крахмал, кремниевая кислота и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и её соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом, диоксид кремния коллоидный, натрия стеарилфумарат и их смеси. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального,

ного, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы, но не ограничены ими. В таких твердых лекарственных формах активный агент смешан по меньшей мере с одним из приведенного ниже: (a) один или более чем один инертный эксципиент (или носитель), такой как двузамещенный фосфат кальция; (b) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; (c) связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (d) увлажнители, такие как глицерин; (e) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный, кукурузный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и карбонат натрия; (f) замедлители растворения, такие как парафин, или гидрофильные полимерные замедлители высвобождения; (g) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (h) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (i) адсорбенты, такие как каолин и бентонит; и (j) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновая кислота, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. Для капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет от 15 до 45 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 6 до 18 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет от 15 до 30 мг, а тизанидина от 6 до 12 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет от 30 до 60 мг, а тизанидина от 12 до 24 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет 60 мг, а тизанидина 24 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет 45 мг, а тизанидина 8 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет 30 мг, а тизанидина 2 мг;

суточная дозировка для применения мirtазапина составляет 15 мг, а тизанидина 6 мг;

упомянутая композиция выполнена в виде твердой лекарственной формы для перорального введения;

твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку;

таблетка представляет собой двухслойную таблетку;

двухслойная таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия;

двухслойная таблетка включает слой, содержащий мirtазапин, и слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно;

слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает тизанидин, или его фармацевтически приемлемую соль, и полимерный замедлитель высвобождения, который представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения;

слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, дополнительно включает лубрикант;

слой, содержащий тизанидин, содержит тизанидина гидрохлорид в количестве 0,5-30 мас.%, гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения в количестве 0,5-99 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-2,5 мас.%;

фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой гидрохлорид;

гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил- или пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы или их смесей;

лубрикант в слое с тизанидином выбран из стеариновой кислоты и её солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

мirtазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего мirtазапин;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин, наполнитель, разрыхлитель и лубрикант;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин в количестве 5-35 мас.%, наполнитель в количестве 70-

95 мас.%, разрыхлитель в количестве 1-10 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-5 мас.%;

лубрикант в слое с миртазапином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

наполнитель выбран из маннита, сорбита, изомальта, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфатов кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты и их смесей;

разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного, горохового или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных силикатов, карбоната натрия и их смесей;

упомянутая композиция дополнительно содержит связующее, выбранное из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, аравийской камеди и их смесей в количестве 0,5-5 мас.%;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 0,5-30; кислота стеариновая - 0,5-2,0; гидроксипропилметилцеллюлоза - 30,0-50,0; метакрилата аммония сополимер - 40,0-75,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,0;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза - 40,28; метакрилата аммония сополимер - 54,165; кремния диоксид коллоидный - 0,635;

слой с тизанидином получен путём прямого прессования;

слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина;

слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. миртазапин - 1,0-35,0; маннит - 20,0-40,0; целлюлоза микрокристаллическая - 40,0-60,0; поливинилпирролидон - 0,5-5,0; кросповидон - 0,5-5,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,5; магния стеарат - 0,5-2,5;

слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. миртазапин - 10,0; маннит- 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный - 0,53; магния стеарат- 1,0;

слой с миртазапином получен путём влажного гранулирования;

слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина;

упомянутая композиция предназначена для введения 1-4 раза в сутки;

упомянутая композиция предназначена для введения 1-3 раза в сутки;

упомянутая композиция предназначена для введения 1-2 раза в сутки;

упомянутая композиция предназначена для введения 2-4 раза в сутки;

фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой тизанидина гидрохлорид;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза (K100M) - 40,28; метакрилата аммония сополимер, тип А - 20,835; метакрилата аммония сополимер, тип В - 33,33; кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200) - 0,635;

слой с тизанидином получен путём прямого прессования;

слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. миртазапин (микронизированный) - 10,0; маннит- 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон (КЗО) - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) - 0,53; магния стеарат- 1,0;

слой с миртазапином получен путём влажного гранулирования.

болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц;

болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника;

заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы;

болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством;

спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием;

неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается получением фармацевтической комбинации миртазапина и тизанидина или их фармацевтически приемлемых солей при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 для лечения болевых расстройств, отличающаяся тем, что миртазапин применяют в дозе от 15 до 60 мг в пересчете на свободное основание в сутки, а тизанидин - от 6 до 24 мг в пересчете на свободное основание в сутки.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что:

суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 45 мг, а тизанидина - от 6 до 18 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 30 мг, а тизанидина - от 6 до 12 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет 45 мг, а тизанидина - 18 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет 60 мг, а тизанидина - 24 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет 30 мг, а тизанидина - 12 мг;

суточная дозировка мirtазапина составляет 15 мг, а тизанидина - 6 мг;

фармацевтическая комбинация выполнена в виде твердой лекарственной формы для перорального введения;

твердая лекарственная форма для перорального введения содержит, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество;

твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку;

таблетка представляет собой двухслойную таблетку;

двухслойная таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия;

двухслойная таблетка включает слой, содержащий мirtазапин, и слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно;

мirtазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего мirtазапин;

слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина, а слой мirtазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг мirtазапина;

фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой гидрохлорид;

слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, дополнительно включает лубрикант;

слой, содержащий тизанидин, содержит тизанидина гидрохлорид в количестве 0,5-30 мас.%, гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения в количестве 0,5-99 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-2,5 мас.%;

лубрикант в слое с тизанидином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин, наполнитель, разрыхлитель и лубрикант.

слой с мirtазапином содержит мirtазапин в количестве 5-35 мас.%, наполнитель в количестве 70-95 мас.%, разрыхлитель в количестве 1-10 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-5 мас.%;

лубрикант в слое с мirtазапином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей;

наполнитель выбран из маннита, сорбита, изомальта, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфатов кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты и их смесей;

разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных силикатов, карбоната натрия и их смесей;

упомянутая комбинация дополнительно содержит связующее, выбранное из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, аравийской камеди и их смесей в количестве 0,5-5 мас.%;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 0,5-30; кислота стеариновая - 0,5-2,0; гидроксипропилметилцеллюлоза - 30,0-50,0; метакрилата аммония сополимер - 40,0-75,0 кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,0;

слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза (K100M) - 40,28; метакрилата аммония сополимер, тип А - 20,835; метакрилата аммония сополимер, тип Б - 33,33; кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) - 0,635;

слой с тизанидином получен путём прямого прессования;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: мirtазапин - 1,0-35,0; маннит - 20,0-40,0; целлюлоза микрокристаллическая - 40,0-60,0; поливинилпирролидон - 0,5-5,0; кросповидон - 0,5-5,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,5; магния стеарат - 0,5-2,5;

слой с мirtазапином содержит мirtазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%: мirtазапин (микронизированный) - 10,0; маннит- 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон (K30) - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) - 0,53; магния стеарат- 1,0;

слой с мirtазапином получен путём влажного гранулирования;

болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц;

болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника;

заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы;

болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством;

спастичность скелетных мышц связано с неврологическим заболеванием;

неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается способом лечения болевого расстройства, который включает применение упомянутой фармацевтической комбинации, включающей мirtазапин и тизанидин, или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения болевых расстройств, отличающаяся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина - от 6 до 24 мг, или введение субъекту, нуждающемуся в лечении, упомянутой фармацевтической композиции для лечения болевых расстройств, включающей комбинацию мirtазапина и тизанидина или их фармацевтически приемлемых солей при массовом соотношении мirtазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, предназначенной для применения в суточной дозировке мirtазапина от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг, или упомянутой фармацевтической комбинации мirtазапина и тизанидина или их фармацевтически приемлемых солей при массовом соотношении мirtазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 для лечения болевых расстройств, отличающейся тем, что мirtазапин применяют в дозе от 15 до 60 мг в пересчете на свободное основание в сутки, а тизанидин - от 6 до 24 мг в пересчете на свободное основание в сутки.

Клиническая дозировка фармацевтической комбинации, включающей мirtазапин и тизанидин, или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения болевых расстройств, или фармацевтической композиции для лечения болевых расстройств, включающей комбинацию мirtазапина и тизанидина, или их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель по настоящему изобретению, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до четырех раз).

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

Боль может представлять собой полиморфное нарушение. В соответствии с настоящим изобретением термин "боль" обозначает все типы боли, включая острую и постоянную боль. Предпочтительно, но не ограничиваясь, термин обозначает хронические боли, без ограничения, при фибромиалгии, соматотрофных расстройствах, артралгиях, раке, шейной боли, боли в плече, боли в спине, головной боли, головной боли напряжения, мигрени, диабетической невропатии, герпетической невралгии, фантомной боли в ампутированных конечностях, болях центрального генеза, зубной боли, висцеральной боли, при хирургических манипуляциях, послеоперационной боли, остеогенной боли, ожоговых болях, включая солнечный ожог, урогенитальных болях, включая цистит, тонзиллитах.

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую мirtазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли в эффективном количестве и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных веществ, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или получены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, fumarаты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (подробное описание свойств таких

солей дано в [16]). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиэтил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

Термины "содержащий", "содержит" означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения болевых расстройств, включающая миртазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, содержащая от 15 до 60 мг миртазапина и от 6 до 24 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляет собой гидрохлорид.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 45 мг миртазапина и от 6 до 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 30 мг миртазапина и от 6 до 12 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит от 30 до 45 мг миртазапина и от 12 до 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит 60 мг миртазапина и 24 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит 45 мг миртазапина и 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит 30 мг миртазапина и 12 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит 15 мг миртазапина и 6 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию.

тию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушения мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Также предметом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для лечения болевых расстройств, включающая миртазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, содержащая от 15 до 60 мг миртазапина и от 6 до 24 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляет собой гидрохлорид.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 45 мг миртазапина и от 6 до 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 30 мг миртазапина и от 6 до 12 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит от 30 до 45 мг миртазапина и от 12 до 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит 60 мг миртазапина и 24 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит 45 мг миртазапина и 18 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит 30 мг миртазапина и 12 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит 15 мг миртазапина и 6 мг тизанидина.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

Более предпочтительной является фармацевтическая комбинация, характеризующаяся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушения мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Также, предметом настоящего изобретения является лекарственное средство для лечения болевых расстройств, включающее фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению или фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из производных целлюлозы или их смеси, таких как метил-, этил- или пропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, карбиксиметилцеллюлоза, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы и целлюлоза микрокристаллическая, метакрилата аммония сополимера, кремния диоксида коллоидного, маннита, сорбита, изомальта, крахмала, фосфатов кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты, поливинилпирролидона, кросповидона, поливинилового спирта, полиэтиленоксида, карбомеров, альгинатов, полимера акриловой кислоты или ее эфиров, стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, тальк, натрия стеарилфумарат.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 15 до 45 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 6 до 18 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 15 до 30 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 6 до 12 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 30 до 60 мг, а суточная дозировка для применения

тизанидина составляет от 12 до 24 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 60 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 24 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 45 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 18 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 30 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 12 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 15 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 6 мг.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что выполнено в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что двухслойная таблетка включает слой, содержащий миртазапин, и слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает тизанидин, или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель, разрыхлитель и полимерный замедлитель высвобождения, который представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, дополнительно включает лубрикант.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, содержит тизанидина гидрохлорид в количестве 0,5-30 мас.%, гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения в количестве 0,5-99 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-2,5 мас.%.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония,

гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил- или пропилцеллюлозу,

гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы или их смесей.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что лубрикант в слое с тизанидином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что миртазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего миртазапин

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин, наполнитель, разрыхлитель и лубрикант.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин в количестве 5-35 мас.%, наполнитель в количестве 70-95 мас.%, разрыхлитель в количестве 1-10 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-5 мас.%.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что лубрикант в слое с миртазапином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что наполнитель выбран из маннита, сорбита, изомальта, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфатов кальция, кальция карбоната, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты и их смесей.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного, горохового или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных сили-

катов, карбоната натрия и их смесей.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что дополнительно содержит связующее, выбранное из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, аравийской камеди и их смесей в количестве 0,5-5 мас.%,

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 0,5-30; кислота стеариновая - 0,5-2,0; гидроксипропилметилцеллюлоза - 30,0-50,0; метакрилата аммония сополимер - 40,0-75,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,0.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, % мас.: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза - 40,28; метакрилата аммония сополимер - 54,165; кремния диоксид коллоидный - 0,635.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с тизанидином получен путём прямого прессования.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: миртазапин - 1,0-35,0; маннит - 20,0-40,0; целлюлоза микрокристаллическая - 40,0-60,0; поливинилпирролидон - 0,5-5,0; кросповидон - 0,5-5,0; кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,5; магния стеарат - 0,5-2,5.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: миртазапин - 10,0; маннит - 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный - 0,53; магния стеарат - 1,0.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой с миртазапином получен путём влажного гранулирования.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничные синдромы.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз,

хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Также, предметом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению или лекарственного средства согласно настоящему изобретению для лечения болевых расстройств, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина от 6 до 24 мг, при их соотношении 2,5 к 1.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет от 15 до 45 мг, а тизанидина от 6 до 18 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет от 15 до 30 мг, а тизанидина от 6 до 12 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет от 30 до 45 мг, а тизанидина от 12 до 18 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет 60 мг, а тизанидина 24 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет 45 мг, а тизанидина 18 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет 30 мг, а тизанидина 12 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что суточная дозировка миртазапина составляет 15 мг, а тизанидина 6 мг.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что спастичность скелетных мышц связано с неврологическим заболеванием.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-4 раза в сутки.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-3 раза в сутки.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-2 раза в сутки.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 2-4 раза в сутки.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что упомянутое лекарственное средство выполнено в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что двухслойная таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что двухслойная таблетка включает слой, содержащий миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль, и слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает полимерный замедлитель высвобождения, и полимерный замедлитель высвобождения тизанидина представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил-или пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы или сукцинат этилцеллюлозы.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что миртазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего миртазапин.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина, а слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой тизанидина гидрохлорид.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %:

тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропил-метилцеллюлоза - 40,28; метакрилата аммония сополимер - 54,165; кремния диоксид коллоидный - 0,635.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой с тизанидином получен путём прямого прессования.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой с мirtазапином содержит мirtазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: мirtазапин - 10,0; маннит - 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный - 0,53; магния стеарат - 1,0.

Более предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что слой с мirtазапином получен путём влажного гранулирования.

Также

предметом настоящего изобретения является способ лечения болевого расстройства, характеризующийся тем, что включает упомянутое применение согласно настоящему изобретению или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению или лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что спастичность скелетных мышц связано с неврологическим заболеванием.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-4 раза в сутки.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-3 раза в сутки.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-2 раза в сутки.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 2-4 раза в сутки.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что упомянутое лекарственное средство выполнено в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения содержит, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что двухслойная таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что двухслойная таблетка включает слой, содержащий мirtазапин или его фармацевтически приемлемую соль, и слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой, содержащий тизанидин или его фармацевтически приемлемую соль, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает полимерный замедлитель высвобождения, и полимерный замедлитель высвобождения тизанидина представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт,

поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или её эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил-или пропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы или сукцинат этилцеллюлозы.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что миртазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего миртазапин.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина, а слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляется собой тизанидина гидрохлорид.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза - 40,28; метакрилата аммония сополимер - 54,165; кремния диоксид коллоидный - 0,635.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой с тизанидином получен путём прямого прессования.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас. %: миртазапин - 10,0; маннит - 33,13; целлюлоза микрокристаллическая - 51,34; поливинилпирролидон - 1,0; кросповидон - 3,0; кремния диоксид коллоидный - 0,53; магния стеарат - 1,0.

Более предпочтительным является способ лечения, характеризующийся тем, что слой с миртазапином получен путём влажного гранулирования.

Далее приводятся примеры осуществления изобретения, которые иллюстрируют, но не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1. Оценка эффективности комбинации миртазапина и тизанидина для лечения болевого синдрома, связанного со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника

Для оценки эффективности препаратов для лечения болевого синдрома, связанного со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (например, шейный и поясничный синдромы), была выбрана модель перерезки двух из трех ветвей седалищного нерва у крыс [17-19].

Крысы: в экспериментах использовали 98 взрослых самцов крыс линии Спрег-Доули, имеющих массу тела 250-330 грамм. Крыс содержали по пять особей в терморегулируемых боксах (с температурой в среднем 21°C) при 12-часовом цикле дня и ночи и с достаточным количеством воды и пищи.

Описание модели: через 10 дней после операции по перерезке нервов у крыс, в ходе которой имитировалось функциональное или статическое заболевание позвоночника, на фоне возникшего болевого синдрома, на крысах исследовали эффективность приема тестируемых препаратов для лечения данного болевого синдрома.

Хирургическая операция:

Крыс анестезировали изофлураном (Sigma, США). Кожу на боковой поверхности бедра крысы разрезали и далее делали разрез на двуглавой мышце бедра, чтобы открыть доступ к седалищному нерву и трем его терминальным ветвям: икроножному, общему малоберцовому и большеберцовому нервам. Аксотомии и перевязке подвергали только большеберцовый и общий малоберцовый нервы, тогда как икроножный нерв оставался неповрежденным. Указанные нервы перевязывали шелковыми нитями и перерезали дистально от места перевязки, оставляя культю нерва размером 2±4 мм. Мышцы и кожу зашивали по отдельности.

Формирование групп исследования: крыс случайным образом распределяли на 14 равных по составу групп (по 7 особей в каждой), отличающихся типом вводимого препарата и его дозировкой.

Вводимые препараты и дозы: исследование проводили для 4 типов препаратов (миртазапин, тизанидин, миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению и миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1 (ближайший аналог)), которые вводили перорально через 10 дней после операции и за 30 минут до проведения поведенческих тестов в указанных дозах и комбинациях:

Миртазапин: 15 мг/сутки (группа № 1), 30 мг/сутки (группа № 2), 45 мг/сутки (группа № 3), 60 мг/сутки (группа № 4);

Тизанидин: 6 мг/сутки (группа № 5), 12 мг/сутки (группа № 6), 18 мг/сутки (группа № 7), 24 мг/сутки (группа № 8);

Миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению: миртазапин, 15 мг/сутки + тизанидин, 6 мг/сутки (группа № 9), миртазапин, 30 мг/сутки + тизанидин, 12 мг/сутки (группа № 10), миртазапин, 45 мг/сутки + тизанидин, 18 мг/сутки (группа № 11), миртазапин, 60 мг/сутки тизанидин, 24 мг/сутки (группа № 12);

Миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1 (ближайший аналог): миртазапин, 30 мг/сутки + тизанидин, 6 мг/сутки (группа № 13);

нидин, 6 мг/сутки (группа № 13).

Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа № 14, плацебо). Все дозы приведены в пересчете на человека.

Поведенческие тесты:

Выраженность боли в разных группах животных оценивали с помощью двух тестов, фиксирующих развитие холодовой или механической аллодинии. Животных тестировали на 10 день после операции, через 30 мин после введения исследуемых препаратов.

Механическая аллодиния

Животных помещали в приподнятую над землей акриловую камеру (15×15×15 см) с проволочной сеткой на дне. Перед началом тестирования животных оставляли в камере на 5-10 мин для адаптации. Далее подошвенную поверхность лапы животного стимулировали калиброванными филаментами (или нитями) фон Фрея (BIOSEB, США). Филаменты представляли собой набор из 10 стандартных пластиковых нитей, увеличивающихся в диаметре. Жесткость нитей, выражаемая как минимальное усилие, необходимое для сгибания волоска, возрастала при такой калибровке логарифмически с абсолютными значениями от 0,6 до 26 г. У каждой крысы порог чувствительности поочередно определяли на каждой лапе в трех повторях (всего 6 прикладываний с интервалом в 10 с для каждого филамента; интервал между последовательным прикладыванием разных филаментов составлял 2 мин). Кончиком нити прикасались к середине подошвенной поверхности лапы с усилием, необходимым для сгибания волоска, и удерживали волосок в таком положении 6-8 с. Положительный ответ регистрировали, если животное резко отдергивало лапу во время касания. Порог чувствительности определяли по минимальному давлению, вызывающему рефлекторную реакцию отдергивания лапы (4 раза из 6 прикладываний).

Холодовая аллодиния

Для оценки холодовой аллодинии в данном исследовании использовали специальную тест-камеру с горячей/холодной пластиной (Ugo Basile, Италия). Тест проводили в камере с акриловыми стенками высотой 30 см на охлажденной до 0°C металлической пластине размером 30×30 см. Здоровые животные способны в течение длительного времени выдерживать данную температуру, опираясь всеми конечностями на охлажденный пол, тогда как при повреждении нерва время контакта конечности с холодной пластиной значительно сокращается. Для количественной оценки данного параметра регистрировали время удержания конечности на весу в течение 1 мин пребывания животного в тест-камере. Тест проводили на 10 сутки после операции; каждое животное тестировали трижды с интервалом в 5 мин между измерениями; полученные значения усредняли. Полученные значения использовали для расчета средней оценки, полученной в соответствующем тесте, и стандартной ошибки среднего для каждого значения для каждой группы, использованной в исследовании. Различия между группами считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты: полученные результаты приведены в табл. 1 ниже.

Таблица 1. Влияние миртазапина и тизанидина, применяемых по-отдельности или в комбинации, на поведение крыс с болевым синдромом, имитирующим статические и функциональные заболевания позвоночника

Препарат	Доза, мг/сутки	Группа №	выраженность механической аллодинии, г (среднее ± стандартная ошибка среднего)	выраженность холодовой аллодинии, сек (среднее ± стандартная ошибка среднего)
носитель	-	14, плацебо	2,5±0,3	6,1±0,3
миртазапин	15	1	7,8±0,4	10,9±0,5
	30	2	8,1±0,3	11,2±0,7
	45	3	8,9±0,3	12,1±0,6
	60	4	9,6±0,4	12,9±0,7
тизанидин	6	5	10,4±0,3	13,3±0,5
	12	6	11,2±0,4	14,6±0,7
	18	7	12,3±0,5	15,2±0,8

	24	8	13,6±0,5	16,1±0,7
миртазап	15+6	9*	21,2±0,6	27,6±0,7
ин + тизанидин (в соотношении 2,5 : 1)	30+1	10*	23,9±0,6	28,9±0,8
	45+1	11*	25,2±0,5	30,7±0,8
	60+2	12*	27,1±0,5	31,8±0,6
ближайш ий аналог (миртазапин + тизанидин в соотношении 5 : 1)	30+6	13	19,7±0,5	26,5±0,6

* достоверное отличие эффективности комбинации миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению от ближайшего аналога (миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1) при лечении болевого синдрома у крыс (уровень значимости $p < 0,05$).

Вывод:

В группах, получающих комбинацию миртазапина и тизанидина согласно настоящему изобретению в соотношении 2,5:1, показатели механической и холодовой аллодинии значительно снижены, что свидетельствует об эффективности их использования для лечения функциональных и статических заболеваний позвоночника. Но помимо этого также обнаружен синергический эффект действия данной комбинации во всех тестируемых дозах, который статистически значимо превосходит терапевтический эффект ближайшего аналога. При этом, как следует из таблицы, эффект ближайшего аналога представляет собой аддитивный эффект миртазапина и тизанидина в аналогичных дозировках.

Пример 2. Оценка эффективности комбинации миртазапина и тизанидина для лечения болевого синдрома после травм и хирургических вмешательств

Тестирование эффективности препаратов для лечения болевого синдрома после травм и хирургических вмешательств (например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеоартроза тазобедренного сустава) проводили на модели послеоперационной боли у крыс, сформированной с помощью перерезки стопы задней лапы, сделанной через кожу, фасции и мышцы [20-21].

Крысы: в экспериментах использовали 98 взрослых самцов крыс линии Спрег-Доули, имеющих массу тела 250-300 г. Крыс содержали по пять особей в терморегулируемых боксах (с температурой в среднем 21°C) при 12-часовом цикле дня и ночи и с достаточным количеством воды и пищи.

Описание модели: через 3 дня после операции по перерезке стопы задней лапы, в результате которой у крыс возникал болевой синдром, исследовали эффективность приема тестируемых препаратов для лечения данного болевого синдрома.

Хирургическая операция:

Крыс анестезировали изофлураном (Sigma, США). Подошвенную часть задней лапы обрабатывали 10% раствором повидон-йода. Далее с помощью лезвия делали 1 см продольный разрез через кожу и фасции, начиная на 0,5 см ниже проксимального конца пятки в направлении пальцев. Подошвенную мышцу приподнимали и также разрезали в продольном направлении. Места прикрепления мышц оставались интактными. На рану накладывали 2 матрацных шва, используя нейлоновые нити и иглу. Рану обрабатывали смесью антибиотиков. После операции животные восстанавливались в своих клетках. Швы снимали под анестезией приблизительно через 30 ч после операции. Раны заживали, как правило, через 5-6 дней.

Формирование групп исследования: крыс случайным образом распределяли на 14 равных по составу групп (по 7 особей в каждой), отличающихся типом вводимого препарата и его дозировкой.

Вводимые препараты и дозы: исследование проводили для 4 типов препаратов (миртазапин, тизанидин, миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению и миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1 (ближайший аналог)), которые вводили перорально через 3 дня после операции и за 30 мин до проведения поведенческих тестов в указанных дозах и комбинациях согласно примеру 1. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа № 14, плацебо). Все дозы приведены в пересчете на человека.

Поведенческие тесты: для оценки болевого поведения использовали тест с филаментами фон Фрея (возникновение механической аллодинии). Тестирование проводили, как описано в примере 1 выше, за исключением того, что филаменты прикладывали только к поврежденной лапе. Различия между группами считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты приведены в табл. 2 ниже.

Таблица 2. Влияние мirtазапина и тизанидина, применяемых по-отдельности или в комбинации, на поведение крыс с болевым синдромом после хирургического вмешательства

Препарат	Доза, мг/сутки	Группа №	выраженность	
			механической граммы (среднее ± стандартная ошибка среднего)	аллодинии,
носитель	-	14, плацебо	4,8±0,2	
миртазапин	15	1	9,2±0,6	
	30	2	10,6±0,4	
	45	3	11,4±0,5	
	60	4	12,6±0,3	
тизанидин	6	5	11,2±0,6	
	12	6	12,3±0,5	
	18	7	13,2±0,4	
	24	8	14,4±0,6	
миртазапин + тизанидин (в соотношении 2,5 : 1)	15+6	9*	23,3±0,7	
	30+12	10*	24,9±0,6	
	45+18	11*	26,7±0,7	
	60+24	12*	29,1±0,7	
ближайший аналог (миртазапин + тизанидин в соотношении 5 : 1)	30+6	13	22,4±0,6	

* достоверное отличие эффективности комбинации мirtазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению от ближайшего аналога (миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1) при лечении болевого синдрома у крыс (уровень значимости $p < 0,05$).

Выводы:

В группах, получающих комбинацию мirtазапина и тизанидина, показатель механической аллодинии значительно снижен, что свидетельствует об эффективности их использования для лечения болевого синдрома после хирургического вмешательства. В эксперименте также был обнаружен синергический эффект действия комбинации мirtазапина и тизанидина, который статистически значимо превосходит терапевтический эффект ближайшего аналога. При этом, как следует из таблицы, эффект ближайшего аналога представляет собой аддитивный эффект мirtазапина и тизанидина в аналогичных дозировках.

Пример 3. Оценка эффективности комбинации мirtазапина и тизанидина для лечения спастичности скелетных мышц при неврологических заболеваниях

Эффективность препаратов для лечения спастичности скелетных мышц при неврологических заболеваниях (например, при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях) исследовали на модели перерезки крестцового отдела спинного мозга крысы (формирование спастичности мышц хвоста) [22-24].

Крысы: в экспериментах использовали 98 взрослых самцов крыс линии Спрег-Доули, имеющих массу тела 250-330 г. Крыс содержали по пять особей в терморегулируемых боксах (с температурой в среднем 21°C) при 12-часовом цикле дня и ночи и с достаточным количеством воды и пищи.

Описание модели: на 15 день после операции по перерезке крестцового отдела спинного мозга оценивали спастичность хвоста у бодрствующих животных при электростимуляции.

Формирование групп исследования: крыс случайным образом распределяли на 14 равных по составу групп (по 7 особей в каждой), отличающихся типом вводимого препарата и его дозировкой.

Вводимые препараты и дозы: исследование проводили для 4 типов препаратов (миртазапин, тизанидин, мirtазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению и мirtазапин + тизанидин в соотношении 5:1 (ближайший аналог)), которые вводили перорально в указанных дозах и комбинациях согласно примеру 1. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа № 14, плацебо). Все дозы приведены в пересчете на человека.

Хирургическая операция: экспериментальную перерезку крестцового отдела спинного мозга осуществляли на уровне S2 под наркозом (изофлуран, Sigma, США) в стерильных условиях [22-24]. Кратко, разрежали мягкие ткани на дорзальной стороне позвоночника, проводили ламинэктомию на уровне L2

поясничного позвонка. Подобранный по размеру крючок подводили под спинной мозг, который полностью перерезали ножницами, избегая повреждения вен и артерий. Слои мягких тканей плотно пришивали к спинному мозгу.

Оценка спастичности хвоста: крыс помещали в плексигласовый цилиндр так, чтобы хвост был высунут наружу и мог свободно двигаться в вертикальном направлении. Хвост стимулировали вручную следующим образом: основание хвоста зажимали левой рукой, а правой рукой, удерживая хвост между большим и указательным пальцами, быстро проводили вдоль хвоста от основания к кончику, плотно прилекая к нему, и высвобождая хвост по окончании движения. Процедуру повторяли трижды. Этим достигалось продольное выпрямление хвоста. Ответной реакцией на такую стимуляцию являлось скручивание хвоста с отведением его под тело крысы (или в дорсальном направлении у крыс с более тяжелыми повреждениями). Для оценки спастичности хвоста использовали описанную ниже шкалу.

0-1 балл: очень слабое или несущественное скручивание кончика хвоста в ответ на растяжение (под углом меньше 90° , длительностью всего несколько секунд), слабый мышечный тонус или его отсутствие, отсутствие клонуса, отсутствие реакции на легкое прикосновение к коже или шерсти.

2-3 балла: сильный спазм (сгибание) хвоста в ответ на стимуляцию растяжением, кончик загибается под углом $180-360^\circ$, длительностью 3-10 секунд. Повторяющиеся скручивания и клонус хвоста длятся больше 10 минут, гипертонус, высокая чувствительность к легкому прикосновению.

4-5 баллов: аналогично предыдущей оценке, но чаще повторяются сгибания и изгибания хвоста, в результате чего хвост часто приобретает S-образную форму, при этом проксимальная часть хвоста загибается под крысу, а дистальная часть - в противоположном направлении; более выраженные клонус, гипертонус и движения из стороны в сторону.

Для каждой крысы выставляли балл по шкале спастичности хвоста, которые далее усредняли в пределах одной группы. Различия между группами считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты: полученные результаты приведены в табл. 3 ниже.

Таблица 3. Влияние миртазапина и тизанидина, применяемых по-отдельности или в комбинации, на поведение крыс, испытывающих боль в результате спастичности скелетных мышц

Препарат	Доза, мг/сутки	Группа №	Средний балл по шкале спастичности \pm стандартная ошибка среднего
носитель	-	14, плацебо	$4,8 \pm 0,2$
миртазапин	15	1	$3,4 \pm 0,2$
	30	2	$3,1 \pm 0,3$
	45	3	$2,8 \pm 0,2$
	60	4	$2,4 \pm 0,2$
тизанидин	6	5	$2,5 \pm 0,1$
	12	6	$2,2 \pm 0,2$
	18	7	$1,9 \pm 0,1$
	24	8	$1,6 \pm 0,1$
	15+6	9*	$1,0 \pm 0,1^*$
миртазапин + тизанидин (в соотношении 2,5 : 1)	30+12	10*	$0,9 \pm 0,2^*$
	45+18	11*	$0,8 \pm 0,2^*$
	60+24	12*	$0,7 \pm 0,1^*$
ближайший аналог (миртазапин + тизанидин в соотношении 5 : 1)	30+6	13	$1,3 \pm 0,1$

* достоверное отличие эффективности комбинации миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5 : 1 согласно настоящему изобретению от ближайшего аналога (миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1) при лечении болевого синдрома у крыс (уровень значимости $p < 0,05$).

Выводы:

Степень спастичности хвоста у животных, получающих комбинацию миртазапина и тизанидина, была выражена слабее всего, что свидетельствует о возможности использования данной комбинации для

лечения спастичности скелетных мышц при неврологических заболеваниях. В эксперименте также был обнаружен синергический эффект действия комбинации мirtазапина и тизанидина, который статистически значимо превосходит терапевтический эффект ближайшего аналога. При этом, как следует из таблицы, эффект ближайшего аналога представляет собой аддитивный эффект мirtазапина и тизанидина в аналогичных дозировках.

Пример 4. Получение слоя немедленного высвобождения, содержащего мirtазапин. Предварительное тестирование показало, что наилучшие результаты могут быть получены при использовании методики влажного гранулирования

Образцы были изготовлены в соответствии со следующими этапами:

Взвешивают и калибруют через сита мirtазапин и вспомогательные вещества;

Смешивают мirtазапин, маннит и микрокристаллическую целлюлозу;

Гранулируют с использованием поливинилпирролидона К30 (PVP К30);

Смешивают гранулят с кросповидоном, кремнеземом и растительным стеаратом магния.

Во время приготовления гранулята хорошие результаты были получены в партии 2 (табл. 4).

Таблица 4. Качественный и количественный состав смеси для слоя мirtазапина

Компоненты, мг/слой	Партия	
	1	2
Миртазапин (микроинизированный)	15,00	15,00
Маннит	50,00	49,70
Микрокристаллическая целлюлоза (PH101)	77,50	77,00
Поливинилпирролидон (К30)	0,70	1,50
Кросповидон	4,50	4,50
Кремния диоксид коллоидный (аэросил 200)	0,80	0,80
Растительный стеарат магния	1,50	1,50
Итого	150	150

Пример 5. Получение слоя с замедленным высвобождением, содержащего тизанидин

Для получения лекарственной формы тизанидина пролонгированного действия (для приема один раз в день) испытывали несколько средств, контролирующих высвобождение, в различных концентрациях. Получают три различные партии таблеток тизанидина 6 мг в виде трёх различных композиций, приведенных в табл. 5.

В качестве средства, контролирующего высвобождение, в системах с гидрофильным матриксом (гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения) использовали гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу. Коллидон (представляет собой высушенную с помощью распылительной сушки смесь полимеров поливинилацетата и поливинилпирролидона в соотношении 8:2) и сополимеры метакрилата аммония.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) очень часто используют для рецептур с контролируемым высвобождением. В данном случае использовалась марка К100М. Высокомолекулярные ГПМЦ - это весьма разнообразные средства модуляции высвобождения, они относятся к неионным полимерам и хорошо работают с растворимыми и нерастворимыми лекарственными средствами на высоком и низком уровнях дозировки.

Производственный процесс был идентичным для всех партий и состоял в следующих этапах.

Сначала исходные материалы просеивали через сито из нержавеющей стали с размером ячейки 0,610 мм и в течение 5 мин перемешивали вручную без добавления стеариновой кислоты. После предварительного смешивания к смеси добавляли стеариновую кислоту и перемешивали вручную в течение 5 мин. Таблетки изготавливали на ротационном таблетировочном прессе.

Все таблетки изготавливали с одной и той же массой (180 мг + 5%) и с одной и той же прочностью (15 ± 3 кгс), чтобы оценить влияние полимера на высвобождение лекарственного вещества: при одной и той же площади поверхности, подверженной воздействию среды растворения, на профили высвобождения влияют исключительно различная концентрация полимера и формирование самого матрикса.

Таблица 5. Качественный и количественный состав смесей для слоя тизанидина

Компоненты, мг/слой	Партия		
	1	2	3
Тизанидина гидрохлорид	6,86	6,86	6,86
Кислота стеариновая	2,00	2,00	2,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза (К100М)	75,0 0	75,0 0	70,0 0
Этилцеллюлоза	-	95,0 0	-
Поливинилацетат/поливинилпирролидо н (Kollidon SR)	95,0 0	-	-
Метакрилата аммония сополимер, тип А (Eudragit RL)	-	-	40,0 0
Метакрилата аммония сополимер, тип Б (Eudragit RS)	-	-	60,0 0
Кремния диоксид коллоидный (аэросил 200)	1,14	1,14	1,14
Итого	180	180	180

При этом авторам не удалось добиться приемлемых характеристик высвобождения и технологических параметров смеси при использовании гидрофобных замедлителей высвобождения.

Результаты продемонстрировали, что для получения слоя с тизанидином замедленного высвобождения возможно использовать гидрофильные полимерные замедлители высвобождения, при этом наиболее эффективным свойством замедлять высвобождение лекарственного вещества обладает смесь сополимеров метакрилата аммония и ГПМЦ (партия 3).

Пример 6. Получение двухслойной таблетки, содержащей в эффективных количествах миртазапин и тизанидин

В соответствии с многообещающими результатами, полученными в примере 4 в отношении процесса влажной грануляции для производства слоя миртазапина, партия 2 была выбрана для получения доклинической партии двухслойной таблетки.

Партия 2 показала хорошие технологические свойства, по этой причине была приготовлена партия двухслойных таблеток с использованием этого гранулята для слоя миртазапина и партии тизанидина, изготовленной согласно пример 5 (партия 3).

Цель этой работы - получить комбинированную пероральную лекарственную форму в виде двухслойной таблетки 330 мг, содержащей два выбранных действующих вещества и составленной следующим образом:

слой немедленного высвобождения 150 мг, содержащий 15 мг миртазапина;

слой замедленного высвобождения 180 мг, содержащий 6 мг тизанидина.

Разработка двухслойной таблетки основывалась на результатах, полученных в примерах 4 и 5.

Двухслойные таблетки были приготовлены с использованием ротационного таблеточного пресса, оборудованного десятью плоскими пуансонами диаметром 9 мм. Конечная композиция представлена в табл. 6. Технологические характеристики двухслойной таблетки приведены в табл. 7.

Таблица 6. Качественный и количественный состав слоев двухслойной таблетки

Компоненты	Масса, мг/слой	Массовое соотношение, %
Состав слоя немедленного высвобождения		
Миртазапин (микронизированный)	15,00	10,00
Маннит	49,70	33,13
Микрокристаллическая целлюлоза (PH101)	77,00	51,34
Поливинилпирролидон (К30)	1,50	1,00
Кросповидон	4,50	3,00
Кремния диоксид коллоидный (аэросил 200)	0,80	0,53
Растительный стеарат магния	1,50	1,0
Итого на слой:	150	100
Состав слоя замедленного высвобождения		
Тизанидина гидрохлорид	6,86	3,81
Кислота стеариновая	2,00	1,11
Гидроксипропилметилцеллюлоза (К100М)	70,00	40,28
Метакрилата аммония сополимер, тип А (Eudragit RL)	40,00	20,835
Метакрилата аммония сополимер, тип Б (Eudragit RS)	60,00	33,33
Кремния диоксид коллоидный (аэросил 200)	1,14	0,635
Итого на слой:	180	100

Таблица 7. Технологические характеристики двухслойной таблетки

Характеристика	TFR15012
Средняя масса, мг	333,0 ± 1,9
Толщина, мм	4,792 ± 0,0091
Твердость, кгс	9,31 ± 0,33
Истираемость, %	0,27

Пример 7. Изучение влияния препарата мirtазапин+тизанидин согласно настоящему изобретению на механическую аллодинию у крыс на модели нейропатической боли, вызванной перевязкой спинномозгового нерва.

Модель нейропатической боли, вызванной перевязкой спинномозгового нерва (SNL), широко использовалась для различных исследовательских работ по механизмам нейропатической боли, а также для скрининговых тестов для разработки новых анальгетических препаратов. Перевязку проводят путем плотного лигирования одного (L5) или двух (L5 и L6) сегментных спинальных нервов у крысы. Операция приводит к длительным поведенческим признакам механической аллодинии, тепловой гипералгезии, холодной аллодинии и постоянной боли [25].

В экспериментах использовали взрослых крыс линии Спрег-Доули, имеющих массу тела 250-300 грамм. Крыс содержали в терморегулируемых боксах (с температурой 21°C) с 12-часовым циклом дня и ночи и достаточным количеством воды и пищи.

Пятьдесят крыс линии Спрег-Доули случайным образом распределяли на пять равных по составу групп (N=10), отличающихся типом вводимого препарата: носитель (плацебо), мirtазапин 15 мг, тизанидин 6 мг, препарат мirtазапин + тизанидин согласно настоящему изобретению, таблетки пролонгированного действия, 15 мг + 6 мг (в соотношении 2,5 : 1), и препарат сравнения мirtазапин + тизанидин в соотношении 5 : 1, 30 мг + 6 мг (ближайший аналог). Все препараты вводили перорально через 3 дня после операции и далее раз день в течение всего времени исследования. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Животных анестезировали внутривенной инъекцией пентобарбитала натрия и обстригали волосы на спине. Каждое животное затем помещали на хирургическую платформу в положении лежа, а

конечности фиксировали липкой лентой. В стерильных условиях разрез (около 3 см в длину и 5 мм по бокам от средней линии) производили на нижнем поясничном и крестцовом уровнях (от хвостовой части позвонка L5 до первого крестцового позвонка). Локализация разреза определяется положением позвонка L5, который расположен на уровне рострального конца подвздошного гребня. Используя маленькие ножницы с тупыми кончиками, параспинальные мышцы выделяли и удаляли от уровня позвонка L5 до крестца.

Для оценки болевого поведения использовали тест с филаментами фон Фрея (возникновение механической аллодинии) на 1-й, 5-й, 10-й и 15-й день после операции. У каждой крысы порог чувствительности поочередно определяли на каждой лапе в трех повторях (всего 6 прикладываний с интервалом в 10 секунд для каждого филамента; интервал между последовательным прикладыванием разных филаментов составлял 2 минуты). Кончиком нити прикасались к середине подошвенной поверхности лапы с усилием, необходимым для сгибания волоска, и удерживали волосок в таком положении 6-8 с. Положительный ответ регистрировали, если животное резко отдергивало лапу во время касания. Порог чувствительности определяли по минимальному давлению, вызывающему рефлекторную реакцию отдергивания лапы (4 раза из 6 прикладываний).

Для каждой группы исследования (n=10) рассчитывали среднюю оценку, полученную в соответствующем тесте, и стандартную ошибку среднего для каждого значения. Различия между группами считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8. Влияние препарата миртазапин + тизанидин, таблетки пролонгированного действия, 15 мг + 6 мг (в соотношении 2,5:1) на поведение крыс с болевым синдромом, вызванным перевязкой спинномозговых нервов

Т	Препарат	До за, мг/сутки	Выраженность механической аллодинии, граммы (среднее \pm стандартная ошибка среднего), в день			
			1-й	5-й	10-й	15-й
	носитель	-	2,0 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3	2,8 \pm 0,4	3,9 \pm 0,3
	миртазапин	15	7,0 \pm 0,2	8,0 \pm 0,4	9,3 \pm 0,5	11,4 \pm 0,4
	тизанидин	6	10,2 \pm 0,3	11,4 \pm 0,5	13,7 \pm 0,3	16,2 \pm 0,5
	миртазапин + тизанидин (в соотношении 2,5 : 1)	15 + 6*	19,5 \pm 0,5	21,8 \pm 0,5	25,6 \pm 0,4	30,2 \pm 0,3
	ближайший аналог (миртазапин + тизанидин в соотношении 5 : 1)	30 + 6	18,3 \pm 0,5	20,7 \pm 0,6	24,5 \pm 0,4	29,1 \pm 0,4

* достоверное отличие эффективности комбинации миртазапин + тизанидин в соотношении 2,5:1 согласно настоящему изобретению от ближайшего аналога (миртазапин + тизанидин в соотношении 5:1) при лечении болевого синдрома у крыс (уровень значимости $p < 0,05$).

В группе, получающей комбинацию миртазапина и тизанидина 15 мг + 6 мг (в соотношении 2,5:1), показатели механической аллодинии значительно снижены, что свидетельствует об эффективности их использования для болевого синдрома, вызванного перевязкой спинномозговых нервов (модель постинсультной хронической боли). В эксперименте также был обнаружен синергический эффект действия комбинации миртазапина и тизанидина, который статистически значимо превосходит терапевтический эффект ближайшего аналога. При этом, как следует из таблицы, эффект ближайшего аналога представляет собой аддитивный эффект миртазапина и тизанидина в аналогичных дозировках.

Пример 8. Исследования острой токсичности

Исследования острой токсичности препарата миртазапин + тизанидин, таблетки пролонгированного действия, 15 мг + 6 мг, проводили в сравнении с монопрепаратами тизанидин, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг и миртазапин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, на ау-

бредных крысах обоих полов при внутрижелудочном введении (дробное суточное введение).

По данным проведенной токсикометрии были установлены средне-летальные дозы для исследуемых препаратов (ЛД₅₀), мг/кг:

миртазапин 324,0;

тизанидин 230,9;

миртазапин + тизанидин, 15 + 6 мг 465,3.

Для определения характера взаимодействия с использованием параметров острой токсичности фиксированной комбинации использовалось уравнение аддитивности по Финни [26].

Гипотетическая средне-летальная доза (ЛД₅₀ гип) для комбинированного препарата (рассчитанная, исходя из предположения об аддитивном взаимодействии компонентов) составила:

$$1/\text{ЛД}_{50} \text{ гип} = 6 / (21 \cdot 324,0) + 15 / (21 \cdot 230,9) = 0,003975, \text{ соответственно}$$

$$\text{ЛД}_{50} \text{ гип} = 251,5 \text{ мг/кг (по сумме действующих веществ).}$$

Соотношение гипотетической (расчетной) ЛД₅₀ гип к экспериментально полученной ЛД₅₀ комбинации составило: $251,5/465,3 = 0,54$

Принцип аддитивности применяется в общей токсикологии в качестве исходной гипотезы совместного действия нескольких токсических агентов. При этом предполагается, что прогнозируемый эффект фиксированной комбинации является суммой эффектов отдельных компонентов комбинации. Уравнение аддитивности лежит в основе аналитических приемов для определения характера взаимодействия с использованием параметров острой токсичности фиксированных комбинаций по Финни [26].

В зависимости от соотношения гипотетического значения ЛД₅₀ комбинации, вычисленной на основании ЛД₅₀ отдельных компонентов, и фактического, экспериментально определяемого значения ЛД₅₀ комбинации, делается один из трех выводов:

1) Отсутствие токсикологического взаимодействия.

Отношение ЛД₅₀(гип)/ ЛД₅₀(факт) равно или близко к 1. Токсичность компонентов в комбинации может суммироваться, т.е. соответствует первичной гипотезе аддитивного синергизма.

2) Токсикологическое взаимодействие по типу антагонизма.

Отношение ЛД₅₀(гип)/ЛД₅₀(факт) равно или меньше 0,57, т.е. возможно снижение токсичности компонентов в комбинации.

3) Токсикологическое взаимодействие по типу потенцирования.

Отношение ЛД₅₀(гип)/ЛД₅₀(факт) равно или более 1,75, т.е. возможно повышение токсичности компонентов в комбинации.

В проведенном исследовании у крыс полученное значение, равное 0,54, может свидетельствовать о тенденции к токсикологическому взаимодействию по типу антагонизма, то есть о возможном снижении токсичности компонентов в комбинации.

По показателям острой токсичности тестируемый препарат, также как и препараты сравнения, можно отнести к 3 классу умеренно токсичных веществ по классификации Hodge и Sterner [27] и к III классу умеренно опасных соединений по ГОСТ 12.1.007-76 [28].

Изобретение может быть использовано в медицине, фармакологии, химико-фармацевтической промышленности.

Список литературы

1. Заявка RU 2002129356, 27.03.2004;
2. Заявка WO 2006055854, 26.05.2006;
3. Lu Y., Xiao Z., Yu W., Xiao F., Xiao Z., Hu Y., Chen Y., Wang X.: «Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial» // Clinical Drug Investigation, V. 31, № 4, 2011, P. 221-229;
4. Патент US № 4062848, 13.12.1977;
5. Fawcett J., Barkin R.L.: «A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety» // Journal of Clinical Psychiatry, V. 59, № 3, 1998, P. 123-127;
6. Goodnick P.J., Jimenez I., Kumar A.: «Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results» // Annals of Clinical Psychiatry, V. 9, № 4, 1997, P. 255-257;

7. Muth-Selbach U., Hermanns H., Driehsen C., Lipfert P., Freynhagen R.: «Racemic intrathecal mirtazapine but not its enantiomers acts anti-neuropathic after chronic constriction injury in rats» // *Brain Research Bulletin*, V. 79, № 1, 2009, P. 63-68;
8. Arnold P., Vuadens P., Kuntzer T., Gobelet C., Deriaz O.: «Mirtazapine decreases the pain feeling in healthy participants» // *The Clinical Journal of Pain*, V. 24, № 2, 2008, P. 116-119;
9. Freynhagen R., Muth-Selbach U., Lipfert P., Stevens M.F., Zacharowski K., Tölle T.R., von Giesen H.J.: «The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression» // *Current Medical Research and Opinion*, V. 22, № 2, 2006, P. 257-264;
10. Bomholt S.F., Mikkelsen J.D., Blackburn-Munro G.: «Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain» // *Neuropharmacology*, V. 48, № 2, 2005, P. 252-263;
11. Bendtsen L., Jensen R.: «Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache» // *Neurology*, V. 62, № 10, 2004, P. 1706-1711;
12. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г.: «Миофасциальные боли». В 2 Т. // *Медицина*, Т. 1, 1989, 256 С.;
13. Алексеев В.В.: «Справочник поликлинического врача» // *Consilium medicum*, Т. 1, № 1, 2001;
14. Заявка US № 2008020076, 24.01.2008;
15. Патент РФ № 2509560, 20.03.2014;
16. Berge S.M., Bighley L.D., Monkhouse D.C.: «Pharmaceutical Salts» // *Journal of Pharmaceutical Sciences*, V. 66, № 1, 1977, P. 1-19;
17. Bennett G.J., Xie Y.K.: «A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man» // *Pain*, V. 33, № 1, 1988, P. 87-107;
18. Decosterd I., Woolf C.J.: «Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain» // *Pain*, V. 87, № 2, 2000, P. 149-158;
19. Kim S.H., Chung J.M.: «An experimental-model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat» // *Pain*, V. 50, № 3, 1992, P. 355-363;
20. Brennan T.J., Vandermeulen E.P., Gebhart G.F.: «Characterization of a rat model of incisional pain» // *Pain*, V. 64, № 3, 1996, P. 493-501;

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения болевых расстройств, включающая миртазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, содержащая от 15 до 60 мг миртазапина и от 6 до 24 мг тизанидина.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляет собой гидрохлорид.

3. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 45 мг миртазапина и от 6 до 18 мг тизанидина.

4. Фармацевтическая композиция по пп. 1-3, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 30 мг миртазапина и от 6 до 12 мг тизанидина.

5. Фармацевтическая композиция по пп. 1-3, характеризующаяся тем, что содержит от 30 до 45 мг миртазапина и от 12 до 18 мг тизанидина.

6. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, характеризующаяся тем, что содержит 60 мг миртазапина и 24 мг тизанидина.

7. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, характеризующаяся тем, что содержит 45 мг миртазапина и 18 мг тизанидина.

8. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, характеризующаяся тем, что содержит 30 мг миртазапина и 12 мг тизанидина.

9. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, характеризующаяся тем, что содержит 15 мг миртазапина и 6 мг тизанидина.

10. Фармацевтическая композиция по пп.1-9, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество.
11. Фармацевтическая композиция по пп.1-10, характеризующаяся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.
13. Фармацевтическая композиция по п.12, характеризующаяся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.
14. Фармацевтическая композиция по пп.11, 12, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.
15. Фармацевтическая композиция по п.11, характеризующаяся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, характеризующаяся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушения мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.
17. Фармацевтическая комбинация для лечения болевых расстройств, включающая миртазапин и тизанидин или их фармацевтически приемлемые соли при массовом соотношении миртазапина к тизанидину в пересчете на свободные основания 2,5 к 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, содержащая от 15 до 60 мг миртазапина и от 6 до 24 мг тизанидина.
18. Фармацевтическая комбинация по п.17, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль тизанидина представляет собой гидрохлорид.
19. Фармацевтическая комбинация по пп.17, 18, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 45 мг миртазапина и от 6 до 18 мг тизанидина.
20. Фармацевтическая комбинация по пп.17-19, характеризующаяся тем, что содержит от 15 до 30 мг миртазапина и от 6 до 12 мг тизанидина.
21. Фармацевтическая комбинация по пп.17-19, характеризующаяся тем, что содержит от 30 до 45 мг миртазапина и от 12 до 18 мг тизанидина.
22. Фармацевтическая комбинация по пп.17, 18, характеризующаяся тем, что содержит 60 мг миртазапина и 24 мг тизанидина.
23. Фармацевтическая комбинация по пп.17,-18, характеризующаяся тем, что содержит 45 мг миртазапина и 18 мг тизанидина.
24. Фармацевтическая комбинация по пп.17-18, характеризующаяся тем, что содержит 30 мг миртазапина и 12 мг тизанидина.
25. Фармацевтическая комбинация по пп.17-18, характеризующаяся тем, что содержит 15 мг миртазапина и 6 мг тизанидина.
26. Фармацевтическая комбинация по пп.17-25, характеризующаяся тем, что содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество.
27. Фармацевтическая комбинация по пп.17-26, характеризующаяся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.
28. Фармацевтическая комбинация по п.27, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.
29. Фармацевтическая комбинация по п.28, характеризующаяся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.
30. Фармацевтическая комбинация по пп.27-29, характеризующаяся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.
31. Фармацевтическая комбинация по п.27, характеризующаяся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.
32. Фармацевтическая комбинация по п.31, характеризующаяся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушения мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.
33. Лекарственное средство для лечения болевых расстройств, включающее фармацевтическую композицию по пп.1-16 или фармацевтическую комбинацию по пп.17-32 и по меньшей мере одно вспомогательное вещество.
34. Лекарственное средство по п.33, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из производных целлюлозы или их смеси, таких как метил-, этил- или пропирилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы и целлюлоза микрокристаллическая, метакрилата аммония сополимера, кремния диоксида коллоидного, маннита, сорбита, изомальта, крахмала, фосфатов кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, глюко-

зы, кремниевой кислоты, поливинилпирролидона, кросповидона, поливинилового спирта, полиэтиленоксида, карбомеров, альгинатов, полимера акриловой кислоты или ее эфиров, стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, тальк, натрия стеарилфумарат.

35. Лекарственное средство по пп.33, 34, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 15 до 45 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 6 до 18 мг.

36. Лекарственное средство по пп.33-35, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 15 до 30 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 6 до 12 мг.

37. Лекарственное средство по пп.33, 34, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет от 30 до 60 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет от 12 до 24 мг.

38. Лекарственное средство по пп.33, 37, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 60 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 24 мг.

39. Лекарственное средство по пп.33-35, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 45 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 18 мг.

40. Лекарственное средство по пп.33-37, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 30 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 12 мг.

41. Лекарственное средство по пп.33-36, характеризующееся тем, что суточная дозировка для применения миртазапина составляет 15 мг, а суточная дозировка для применения тизанидина составляет 6 мг.

42. Лекарственное средство по пп.33-41, характеризующееся тем, что выполнено в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

43. Лекарственное средство по п.42, характеризующееся тем, что твердая лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку.

44. Лекарственное средство по п.43, характеризующееся тем, что таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

45. Лекарственное средство по пп.43-44, характеризующееся тем, что таблетка представляет собой таблетку пролонгированного действия.

46. Лекарственное средство по пп.44-45, характеризующееся тем, что двухслойная таблетка включает слой, содержащий миртазапин, и слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно.

47. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, включает тизанидин, или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель, разрыхлитель и полимерный замедлитель высвобождения, который представляет собой гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения.

48. Лекарственное средство по пп.46, 47, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, из которого тизанидин высвобождается замедленно, дополнительно включает лубрикант.

49. Лекарственное средство по пп.46-48, характеризующееся тем, что слой, содержащий тизанидин, содержит тизанидина гидрохлорид в количестве 0,5-30 мас.%, гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения в количестве 0,5-99 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-2,5 мас.%.

50. Лекарственное средство по пп.47-49, характеризующееся тем, что гидрофильный полимерный замедлитель высвобождения тизанидина может представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, карбомеры, альгинаты, полимер акриловой кислоты или ее эфиров, производные целлюлозы или их смеси, сополимер метакрилата аммония, гидроксипропилметилцеллюлозу, метил-, этил- или пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы ацетат или фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, сукцинат ацетатцеллюлозы, сукцинат этилцеллюлозы или их смесей.

51. Лекарственное средство по пп.48-50, характеризующееся тем, что лубрикант в слое с тизанидином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей.

52. Лекарственное средство по пп.46-51, характеризующееся тем, что миртазапин немедленно высвобождается из слоя, содержащего миртазапин.

53. Лекарственное средство по пп.46-52, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин, наполнитель, разрыхлитель и лубрикант.

54. Лекарственное средство по пп.46-53, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин в количестве 5-35 мас.%, наполнитель в количестве 70-95 мас.%, разрыхлитель в количестве 1-10 мас.% и лубрикант в количестве 0,5-5 мас.%.

55. Лекарственное средство по пп.46-54, характеризующееся тем, что лубрикант в слое с миртаза-

пином выбран из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат кальция и магния, талька, диоксида кремния коллоидного, натрия стеарилфумарата и их смесей.

56. Лекарственное средство по пп.46-55, характеризующееся тем, что наполнитель выбран из маннита, сорбита, изомальта, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфатов кальция, кальция карбоната, лактозы, сахарозы, глюкозы, кремниевой кислоты и их смесей.

57. Лекарственное средство по пп.46-56, характеризующееся тем, что разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, агар-агара, карбоната кальция, картофельного, кукурузного, горохового или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, комплексных силикатов, карбоната натрия и их смесей.

58. Лекарственное средство по пп.46-57, характеризующееся тем, что дополнительно содержит связующее, выбранное из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, аравийской камеди и их смесей в количестве 0,5-5 мас.%,

59. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 0,5-30; кислота стеариновая - 0,5-2,0; гидроксипропилметилцеллюлоза - 30,0-50,0; метакрилата аммония сополимер - 40,0-75,0 кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,0.

60. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой с тизанидином содержит тизанидина гидрохлорид и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%. тизанидина гидрохлорид (в пересчете на тизанидин) - 3,81; кислота стеариновая - 1,11; гидроксипропилметилцеллюлоза - 40,28; метакрилата аммония сополимер - 54,165; кремния диоксид коллоидный - 0,635.

61. Лекарственное средство по пп.46-60, характеризующееся тем, что слой с тизанидином получен путём прямого прессования.

62. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой тизанидина замедленного высвобождения содержит 6 мг тизанидина.

63. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%.:

миртазапин - 1,0-35,0;
маннит - 20,0-40,0;
целлюлоза микрокристаллическая - 40,0-60,0;
поливинилпирролидон - 0,5-5,0;
кросповидон - 0,5-5,0;
кремния диоксид коллоидный - 0,5-2,5;
магния стеарат - 0,5-2,5.

64. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой с миртазапином содержит миртазапин и вспомогательные компоненты в следующих соотношениях, мас.%.:

миртазапин - 10,0;
маннит- 33,13;
целлюлоза микрокристаллическая - 51,34;
поливинилпирролидон - 1,0;
кросповидон - 3,0;
кремния диоксид коллоидный - 0,53;
магния стеарат- 1,0.

65. Лекарственное средство по пп.46-64, характеризующееся тем, что слой с миртазапином получен путём влажного гранулирования.

66. Лекарственное средство по п.46, характеризующееся тем, что слой миртазапина немедленного высвобождения содержит 15 мг миртазапина.

67. Лекарственное средство по пп.33-66, характеризующееся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

68. Лекарственное средство по п.67, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

69. Лекарственное средство по п.68, характеризующееся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

70. Лекарственное средство по пп.67, 68, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

71. Лекарственное средство по п.67, характеризующееся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

72. Лекарственное средство по п.71, характеризующееся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

73. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-16, фармацевтической комбина-

ции по любому из пп.17-32 или лекарственного средства по любому из пп.33-72 для лечения болевых расстройств, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 60 мг, а тизанидина - от 6 до 24 мг, при их соотношении 2,5 к 1.

74. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 45 мг, а тизанидина от 6 до 18 мг.

75. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 15 до 30 мг, а тизанидина от 6 до 12 мг.

76. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет от 30 до 45 мг, а тизанидина от 12 до 18 мг.

77. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет 60 мг, а тизанидина 24 мг.

78. Применение по п.1, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет 45 мг, а тизанидина 18 мг.

79. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет 30 мг, а тизанидина 12 мг.

80. Применение по п.73, характеризующееся тем, что суточная дозировка мirtазапина составляет 15 мг, а тизанидина 6 мг.

81. Применение по пп.73-80, характеризующееся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

82. Применение по п.81, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

83. Применение по п.82, характеризующееся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

84. Применение по пп.81, 82, характеризующееся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

85. Применение по п.81, характеризующееся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

86. Применение по п.85, характеризующееся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

87. Применение по пп.73-86, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-4 раза в сутки.

88. Применение по пп.73-87, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-3 раза в сутки.

89. Применение по пп.73-88, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-2 раза в сутки.

90. Применение по пп.73-87, характеризующееся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 2-4 раза в сутки.

91. Способ лечения болевого расстройства, характеризующийся тем, что включает применение по любому из пп.73-90 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из пп.1-16, фармацевтической комбинации по любому из пп.17-32 или лекарственного средства по любому из пп.33-72.

92. Способ лечения по п.91, характеризующийся тем, что болевое расстройство представляет собой болезненный мышечный спазм или спастичность скелетных мышц.

93. Способ лечения по п.92, характеризующийся тем, что болезненный мышечный спазм связан со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника.

94. Способ лечения по п.93, характеризующийся тем, что заболевания позвоночника представляют собой шейный или поясничный синдромы.

95. Способ лечения по пп.92, 93, характеризующийся тем, что болезненный мышечный спазм связан с хирургическим вмешательством.

96. Способ лечения по п.92, характеризующийся тем, что спастичность скелетных мышц связана с неврологическим заболеванием.

97. Способ лечения по п.96, характеризующийся тем, что неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, хроническую миелопатию, дегенеративные заболевания спинного мозга, последствия нарушений мозгового кровообращения и детский церебральный паралич.

98. Способ лечения по пп.91-97, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-4 раза в сутки.

99. Способ лечения по пп.91-98, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-3 раза в сутки.

100. Способ лечения по пп.91-99, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 1-2 раза в сутки.

101. Способ лечения по пп.91-98, характеризующийся тем, что упомянутые фармацевтическая композиция, фармацевтическая комбинация или лекарственное средство предназначены для введения 2-4 раза в сутки.

