

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045884**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2024.01.12</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202190626</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2016.10.17</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>A61K 31/196</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/197</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/496</b> (2006.01)<br/><b>A61K 45/06</b> (2006.01)<br/><b>A61P 9/10</b> (2006.01)<br/><b>A61P 17/02</b> (2006.01)<br/><b>A61P 19/02</b> (2006.01)<br/><b>A61P 25/04</b> (2006.01)<br/><b>A61P 29/00</b> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **КОМБИНАЦИЯ ТРАЗОДОНА И ГАБАПЕНТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(31) <b>15191024.7</b></p> <p>(32) <b>2015.10.22</b></p> <p>(33) <b>EP</b></p> <p>(43) <b>2021.06.30</b></p> <p>(62) <b>201890911; 2016.10.17</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>АЦЕНДЕ КИМИКЕ РЫЮНИТЕ<br/>АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО<br/>А.К.РА.Ф. С.П.А. (IT)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Гарроне Беатриче, Дурандо Лючия,<br/>Калисти Фабрицио (IT)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-2008073257</b><br/><b>EA-A1-200802412</b><br/><b>EA-A1-201170351</b><br/><b>WO-A2-2013002584</b><br/><b>EP-A1-1663398</b></p> <p>Инструкция по медицинскому применению препарата Триттико (Тразодон), номер П N015703/01, 2009-07-15. Регистр лекарственных средств России [онлайн], [найдено 19.08.2021]. Найдено в <a href="https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3238.htm">https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3238.htm</a>, Разделы "Фармакодинамика", "Показания препарата Триттико", "Способ применения и дозы"</p> <p>Инструкция по медицинскому применению препарата Габапентин, номер ЛП-002191 2013-08-21. Регистр лекарственных средств России [онлайн], [найдено 19.08.2021]. Найдено в <a href="https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3074.htm">https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3074.htm</a>, Разделы "Фармакология", "Применение вещества Габапентин", "Способ применения и дозы"</p> <p>CALANDRE E.P. et al. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: A two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS, 2011, 12, Article Number 95, doi: 10.1016/j.pmr.2005.12.006. May 2006 [онлайн], [найдено 19.08.2021]. Найдено в &lt;Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: A two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study - Embase (embase.com)&gt;, Реферат, с. 2 левая колонка абз. 3, с. 3 левая колонка посл. абз.</p> <p>SULLIVAN M.D. et al. Antidepressant and Anticonvulsant Medication for Chronic Pain. PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION CLINICS OF NORTH AMERICA, 2006, 17:2 (381-400), doi: 10.1016/j.pmr.2005.12.006. May 2006 [онлайн], [найдено 19.08.2021]. Найдено в &lt;Antidepressant and Anticonvulsant Medication for Chronic Pain - Embase (em-base.com)&gt;, First page preview</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей комбинацию тразодона или его соли и габапентина или его соли или пролекарства, указанная комбинация имеет синергический эффект в лечении боли.

**B1****045884****045884 B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей комбинацию тразодона и габапентина, обладающей синергическим эффектом в лечении боли, в частности хронической боли.

#### Предшествующий уровень техники изобретения

Физиологическая боль является важным защитным механизмом, созданным для предупреждения об опасности потенциально повреждающих стимулов из внешнего окружения.

Интенсивная острая боль и хроническая боль могут включать некоторые пути, запускаемые патофизиологическими процессами, и как таковые перестают обеспечивать защитный механизм и вместо этого способствуют развитию симптомов истощения, ассоциированных с широким диапазоном патологических состояний. Боль является характеристикой множества травм и патологических состояний. При существенном повреждении в результате развития заболевания или травмы тканей тела характеристики активации ноцицепторов изменяются.

Существует ряд типичных подтипов боли: 1) спонтанная боль, которая может быть тупой, жгучей или колющей; 2) болевой ответ на неприятные стимулы усилен (гипералгезия); 3) боль вызывается обычными безопасными стимулами (аллодиния).

Следовательно, боль может быть поделена на различные группы вследствие различной патофизиологии, она включает ноцицептивную боль, воспалительную боль, хроническую боль, нейропатическую боль и т.д.

Ноцицептивная боль индуцируется повреждением ткани или посредством интенсивных стимулов с возможностью развития повреждения.

Нейропатическую боль определяют как боль, индуцированную или вызванную первичным повреждением или дисфункцией нервной системы.

Воспалительный процесс представляет собой комплексную группу биохимических и клеточных событий, активируемых в ответ на повреждение ткани или присутствие инородных веществ, что приводит к отеку и боли. Артритическая боль составляет большую часть воспалительной боли. Ревматоидные заболевания являются одним из наиболее частых хронических воспалительных состояний в развитых странах, и ревматоидный артрит является основной причиной инвалидизации. Другие типы воспалительной боли включают, без ограничения, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК (IBD)).

Хроническая боль представляет собой ряд патологий, от которых страдает в среднем около 10-20% взрослой популяции. Хроническая боль обычно ассоциирована с клиническими состояниями, характеризующимися хроническими и/или дегенеративными повреждениями.

Хроническая боль отличается от острой боли преимущественно по продолжительности. Острая боль имеет продолжительность несколько дней или недель, коррелируя с выздоровлением от события, которое вызвало боль (травма, ожоги, интенсивные усилия, хирургические или зубные вмешательства и подобные). С другой стороны, хроническая боль существует в течение месяцев и даже лет, вызывая мышечное напряжение, ограниченную подвижность, усталость, потерю аппетита и апатию.

Типичными примерами патологических состояний, характеризующих хроническую боль, являются ревматоидный артрит, остеоартрит, фибромиалгия, нейропатии и др. [Ashburn M.A., Staats P.S. Management of chronic pain. Lancet, 1999; 353:1865-69].

Хроническая боль, и в частности нейропатическая боль, часто изнуряет и является причиной потери трудоспособности и плохого качества жизни. Экономическое и социальное обременение, следовательно, также имеет место.

Обезболивающие лекарственные средства, в настоящее время используемые в лечении нейропатической боли, включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), антидепрессанты, опиоидные анальгетики и противосудорожные [Woolf C.J., Mannion R.J., Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet, 1999; 353:1959-1964].

Общеизвестно, однако, что хроническую боль, и в частности нейропатическую боль, трудно лечить доступными в настоящее время лекарственными средствами. Следовательно, развитие новых лекарственных средств всегда было одной из основных задач фармацевтической индустрии.

В EP 1663398 B1 описана комбинация альфа-2-дельта лиганда, такого как габапентин и прегабалин, с селективным ингибитором обратного захвата норадреналина, таким как (S,S)-ребоксетин, для лечения нейропатической боли.

В WO 2013/002584 описана композиция, подавляющая боль, включающая два или более компонента, выбираемых из (a) антагониста рецептора 5-HT<sub>2</sub>, (b) антагониста рецептора P2X и (c) любого из агониста рецептора глицина, агониста рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и антагониста GABA транспортера 1 (GABA1).

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

спинального нерва и в модели шадящего повреждения нерва.

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

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

Несмотря на множество попыток исследования, направленных на идентификацию подходящих обезболивающих соединений, остается значительное количество пациентов, чье болевое состояние все еще не имеет подходящего лечения [Scholz J., Woolf C.J. Can we conquer pain? Nat. Neurosci. 2002; 5:1062-76], и существует непреходящая потребность в поиске нового лечения, способного улучшить состояние пациента.

### Сущность изобретения

Заявители столкнулись с проблемой обеспечения фармацевтической композицией для лечения боли, в частности хронической боли, имеющей улучшенную активность при сравнении с композициями, известными в области техники.

Заявители обнаружили, что тразодон может быть использован в сочетании с габапентином.

В частности, заявители в настоящее время неожиданно обнаружили, что комбинация тразодона с габапентином обладает синергическим эффектом в уменьшении боли в двух экспериментальных моделях у крыс, представленных (i) воспалительной болью, индуцированной введением уксусной кислоты; и (ii) хронической болью, индуцированной лигированием седалищного нерва.

Как известно специалисту в области техники, вышеупомянутые экспериментальные модели могут быть расценены как предсказывающие действие у человека.

Экспериментальная модель инъекции уксусной кислоты у крыс представляет собой оценку антиноцицептивной активности комбинации по изобретению в модели воспалительной боли.

Типичными примерами человеческих патологических состояний, характеризующихся дисфункциями, описанными в вышеупомянутой экспериментальной модели и характеризующимися присутствием воспалительной боли, являются отек, покраснение, воспаление суставов, остеоартрит, ревматоидный артрит и артроз.

Экспериментальная модель лигирования седалищного нерва у крыс представляет собой нейропатию, которая воспроизводит серию ответов, сходных с таковыми, наблюдаемыми у людей при множестве травматических и патологических состояний, ассоциированных с нейропатической болью. Причиной этого является тот факт, что лигирование седалищного нерва способно индуцировать синдром, ассоциированный с активацией специфического кругооборота, направленного на контроль ощущения боли и характеризующегося появлением аллодинии, гипералгезии и спонтанной боли. Известно, что указанная модель представляет собой утвержденный способ исследования лекарственных средств для использования в лечении нейропатической боли и человека и, в частности, в регуляции состояний, таких как аллодиния и гипералгезия.

Типичные примеры патологических состояний человека, характеризующихся дисфункциями, описанными в вышеупомянутой экспериментальной модели и характеризующимися присутствием нейропатической боли, представляют собой диабет, рак, иммунодефицит, травму, ишемию, рассеянный склероз, ишиас, невралгию тройничного нерва, фибромиалгию и постгерпетический синдром.

Следовательно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей синергическую комбинацию тразодона или его соли и габапентина или его соли или пролекарства и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, для применения в лечении боли.

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу лечения боли, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, синергически эффективного количества тразодона или его соли и габапентина или его соли или пролекарства.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 визуальным образом показаны результаты примера 1. Значения ED<sub>50</sub> каждого лекарственного средства (тразодона и габапентина) нанесены на оси X и Y. Линия, соединяющая обе точки, представляет собой теоретическую линию аддитивности. Экспериментальное значение ED<sub>50</sub> тразодона и габапентина комбинации (ED<sub>50</sub><sub>смесь</sub>) оказалось достоверно ниже теоретического аддитивного значения ED<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub><sub>смесь</sub>).

На фиг. 2 визуальным образом показаны результаты примера 2. Количество райзингов, подсчитанных в течение 10 мин после введения уксусной кислоты, представлено на Y оси для каждой группы мышей, которым вводили носитель или неэффективные количества тразодона и габапентина отдельно или в комбинации, как представлено на оси X.

На фиг. 3 визуальным образом показаны результаты примера 3. На фиг. 3а процент ингибирования, выражен-

ный в отношении к результату, полученному с носителем, представлен на Y оси для каждой группы мышей, которым вводили тразодон и габапентин отдельно или в комбинации с массовым соотношением, как представлено на X оси. На фиг. 3b представлен только на Y оси процент ингибирования комбинации тразодона/габапентина с массовым соотношением, как показано на оси X.

На фиг. 4 визуальны показаны результаты примера 4. Обратные проценты, выраженные со ссылкой на результаты, полученные для носителя, представлены на оси Y для каждой группы крыс, которым вводили тразодон и габапентин отдельно или в комбинации, как представлено на оси X.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем описании выражение "синергический эффект" обозначает, что комбинация тразодона с габапентином ингибирует болевой ответ у мышей или крыс в концентрации ниже, чем сумма концентраций тразодона и габапентина, используемых отдельно для того же болевого теста для получения того же ингибирования. Иными словами, синергический эффект обозначает, что комбинация тразодона с габапентином является эффективной в получении более чем аддитивного эффекта каждого компонента в том же болевом тесте.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает тразодон или его соль в количестве для обеспечения неэффективной дозировки при приеме отдельно.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит тразодон или его соль в количестве для обеспечения дозировки, равной или меньшей чем 1 мг/кг, более предпочтительно равной или меньшей чем 0,5 мг/кг и еще более предпочтительно равной или меньшей чем 0,2 мг/кг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит тразодон или его соль в количестве для обеспечения дозировки, равной или выше чем 0,01 мг/кг, более предпочтительно равной или выше чем 0,05 мг/кг и еще более предпочтительно равной или выше чем 0,1 мг/кг.

Соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать тразодон или его соль в любом количестве, способном обеспечить дозировку, варьирующуюся от 0,01 до 1 мг/кг, предпочтительно варьирующуюся от 0,05 до 0,5 мг/кг, более предпочтительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, такую как, например, 0,02, 0,04, 0,07, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,6, 0,7, 0,8 и 0,9 мг/кг и подобные.

Преимущественно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит тразодон или его соль в количестве для обеспечения дозировки, равной около 0,15 мг/кг.

Соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать тразодон или его соль в количестве, равном или меньшем чем 70 мг, более предпочтительно равном или меньшем чем 35 мг и еще более предпочтительно равном или меньшем чем 15 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает габапентин или его соль или пролекарство в количестве для обеспечения неэффективной дозировки при приеме отдельно.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит габапентин или его соль или пролекарство в количестве для обеспечения дозировки, равной или меньшей чем 15 мг/кг, более предпочтительно равной или меньшей чем 5 мг/кг и еще более предпочтительно равной или меньше чем 2 мг/кг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит габапентин или его соль или пролекарство в количестве для обеспечения дозировки, равной или выше чем 0,1 мг/кг, более предпочтительно равной или выше чем 0,5 мг/кг и еще более предпочтительно равной или выше чем 1 мг/кг.

Соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать габапентин или его соль или пролекарство в любом количестве для обеспечения дозировки, варьирующейся от 0,1 до 15 мг/кг, предпочтительно варьирующейся от 0,5 до 5 мг/кг, более предпочтительно от 1 до 2 мг/кг, таком как, например, 0,2, 0,4, 0,7, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 6,0, 7,0, 8,0 и 9,0 мг/кг и подобное.

Преимущественно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит габапентин или его соль или пролекарство в количестве для обеспечения дозировки, равной около 1,5 мг/кг.

Соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать габапентин или его соль или пролекарство в количестве, равном или меньшем чем 1000 мг, более предпочтительно равном или меньшем чем 350 мг и еще более предпочтительно равном или меньшем чем 150 мг.

Преимущественно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит количество тразодона или его соли и количество габапентина или его соли или пролекарства, такого как для получения массового соотношения тразодона к габапентину от 1:40 до 10:1, предпочтительно от 1:20 до 1:1 и более предпочтительно от 1:15 до 1:5.

Может быть использовано любое значение в вышеупомянутом массовом соотношении тразодона к габапентину, такое как, например, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 и 9:1.

Преимущественно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит количество тразодона или его соли и количество габапентина или его соли или пролекарства такое, чтобы обеспечить массовое соотношение тразодона к габапентину около 1:10.

Пролекарства габапентина включают в рамки настоящего изобретения. Химически модифицированное лекарственное средство или пролекарство должно иметь фармакокинетический профиль, отличный от исходного, обеспечивая более легкую абсорбцию через эпителий слизистой оболочки, лучшую композицию соли и/или растворимость, улучшенную системную стабильность (для увеличения периода полужизни в плазме, например).

Такими химическими модификациями могут быть (i) производные сложных эфиров, (ii) производные амидов, (iii) производные карбаматов, (iv) производные N-ацилоксиалкила, (v) производные N-ацилоксиалкоксикарбонилла, (vi) пептиды и (vii) любые их комбинации.

Сложный эфир может быть получен из фрагмента карбоновой кислоты молекулы лекарственного средства известными средствами. Амид может быть получен из фрагмента карбоновой кислоты или аминного фрагмента молекулы лекарственного средства известными средствами. Производные сложного эфира или амида могут быть отщеплены посредством, например, эстераз или липаз.

Пептид может быть связан с молекулой лекарственного средства посредством образования амидной связи с фрагментом амина или карбоновой кислоты молекулы лекарственного средства известными средствами. Пептиды могут быть распознаны специфическими или неспецифическими протеиназами.

Карбамат, N-ацилоксиалкил и N-ацилоксиалкоксикарбонил могут быть получены из аминного фрагмента молекулы лекарственного средства известными средствами. Такие производные могут быть отщеплены эстеразами и/или разлагаться спонтанно.

Примеры подходящих пролекарств описаны, например, в Stella V.J. et al., "Prodrug strategies to overcome poor water solubility", *Advance Drug Delivery Reviews*, 59 (2007), 677-694, и в Simplicio A.L. et al., "Prodrugs for Amines", *Molecules*, 2008, 13, 519-547.

Преимущественным примером пролекарства габапентина является соединение (1-{{{(1RS)-1-[изобутирилокси]этокси}карбонил)амино}метил}циклогексил)уксусная кислота, обычно известная как габапентина энакарбил.

Соли тразодона и габапентина включают в рамки настоящего изобретения. Соль может быть получена с физиологически приемлемыми органическими и неорганическими соединениями, имеющими кислотную или основную функциональную группу.

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

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

Типичные примеры подходящих физиологически приемлемых неорганических оснований представляют собой гидроксиды, карбонаты и гидрокарбонаты аммония, кальция, магния, натрия и калия, например гидроксид аммония, гидроксид кальция, карбонат магния, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия.

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

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для системного применения.

Более предпочтительно фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют для перорального или парентерального применения.

Предпочтительно фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают в подходящих лекарственных формах.

Примерами подходящих лекарственных форм являются таблетки, капсулы, покрытые оболочкой таблетки, гранулы, растворы и сиропы для перорального применения; кремы, мази, трансдермальные пластыри и антисептические пластыри для местного применения; суппозитории для ректального введения и стерильные растворы для введения посредством инъекции или аэрозоль или офтальмологическое введение.

Лекарственные формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с методами, которые хорошо известны фармацевтическими химикам, включая смешивание, гранулирование, таблетирование, растворение, стерилизацию и подобные.

Преимущественно такие лекарственные формы составляют так, чтобы обеспечить контролируемое

высвобождение в течение времени соединения по вышеупомянутой общей формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Специфически, в зависимости от типа терапии требуемое время высвобождения может быть очень коротким, нормальным или длительным.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, включающей загустители, глиданты, вяжущие вещества, дезинтегрирующие вещества, наполнители, разбавители, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферы, флюидизаторы, смазывающие вещества, увлажнители, абсорбенты, соли для регуляции осмотического давления, эмульгаторы, ароматизаторы, красители, подсластители и подобные.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является эффективной для лечения боли.

Заявители обнаружили, что комбинация тразодона и габапентина имеет синергический эффект в уменьшении боли в двух экспериментальных моделях у животных, представленных (i) воспалительной болью, индуцированной у мышей путем инъекции уксусной кислоты; и (ii) хронической болью, индуцированной у крыс посредством лигирования седалищного нерва.

Соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть использована для эффективного и более безопасного лечения всех видов хронической боли или воспалительного, или нейропатического происхождения.

Предпочтительными примерами хронической боли, которую лечат в соответствии с настоящим изобретением, являются следующие:

воспалительная боль, индуцированная отеком, покраснением, воспалением суставов, остеоартритом, ревматоидным артритом и артрозом; и

нейропатическая боль, индуцированная диабетом, раком, иммунодефицитом, травмой, ишемией, рассеянным склерозом, ишиасом, невралгией тройничного нерва, фибромиалгией и постгерпетическим синдромом.

Следующие примеры предназначены для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

### Примеры

Описание методов исследования.

Тест корчей у мышей.

Тестируемое соединение оценивали в модели корчей, индуцированных уксусной кислотой, у мышей (Stock J.L. et al., J. Clin. Inv. 2001, 107:325-331).

Тест корчей представляет собой химический метод, используемый для индукции боли периферического происхождения путем инъекции уксусной кислоты у мышей. Обезболивающую активность определяли по уменьшению частоты корчей.

Такой тест позволял оценить антиноцицептивную активность соединений по изобретению в модели воспалительной боли.

Корчи определяли как растяжение, натяжение по одной стороне, выпрямление задних лап, сокращение живота так, что живот мышей касается пола, поворот туловища (скручивание).

Для теста использовали самцов мышей CD-1 весом 20-25 г.

Мышам перорально давали тразодон и габапентин отдельно и в комбинации или носитель, такой как дистиллированная вода.

Через 1 ч после введения мышам вводили интраперитонеальную инъекцию уксусной кислоты (0,7% об./об. физиологического раствора, 16 мкл/г массы тела) для индукции воспалительной боли и для проверки эффектов тестируемого соединения на ноцицептивный ответ.

Через 5 мин после введения уксусной кислоты и в течение 10 мин измеряли количество корчей, что представляет собой параметр для оценки ноцицептивного ответа. Обезболивающую активность оценивали как % ингибирования.

Лигирование седалищного нерва у крыс.

Использовали самцов крыс CD весом 200-250 г по прибытии.

Аллодинию индуцировали путем лигирования под анестезией седалищного нерва на левой задней лапе [Seltzer Z., Dubner R., Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain, 1990; 43:205-218; Bennet G.J., Xie Y.K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain, 1988; 33:87-107].

Через две недели после лигирования седалищного нерва отбирали крыс, которые продемонстрировали снижение по меньшей мере на 50% порога ответа, записанного до выбора вмешательства. Болевой порог оценивали посредством прибора von Frey, который позволяет посредством применения постепенного увеличения давления на подушечку левой задней лапы крысы записать ноцицептивный ответ, выражаемый в граммах, соответствующий моменту, в который животное отдернуло лапу.

Непосредственно после измерения до обработки крысам вводили тразодон и габапентин отдельно и в комбинации или носитель, такой как дистиллированная вода. Измерение после лечения проводили через 1 ч после введения. Обезболивающую активность оценивали как % обратного развития.

### Результаты

#### Пример 1.

Значения ED<sub>50</sub> тразодона, габапентина и комбинации тразодона/габапентина с массовым соотношением тразодона/габапентина, равным 1/10, определяли с использованием теста корчей у мышей.

Результаты суммированы в табл. 1.

Таблица 1

Лекарственное средство (а)	ED <sub>50</sub> (мг/кг)
Тразодон	1,2
Габапентин	27,8
Тразодон/Габапентин	2,5

Как проиллюстрировано на фиг. 1 теоретическая аддитивная ED<sub>50</sub> комбинации тразодона/габапентина должна составлять 14,5 мг/кг, приводя к индексу взаимодействия около 0,17, обеспечивая доказанное синергическое взаимодействие.

#### Пример 2.

Тест корчей у мышей повторяли путем введения четырем группам мышей неэффективных увеличивающихся количеств тразодона и габапентина отдельно или в комбинации с массовым соотношением тразодона/габапентина до 1/10 в соответствии со следующей табл. 2 и носителя отдельно.

Результаты каждого теста, выраженные как процент уменьшения количества корчей по сравнению с носителем, суммированы в табл. 2 и проиллюстрированы на фиг. 2а-2с.

Таблица 2

Лекарственное средство (а)	Количество (мг/кг)	Уменьшение количества корчей, %
Тест 1 - фиг. 2а		
Тразодон	0,15	16,0
Габапентин	1,5	27,1
Тразодон/Габапентин	0,15/1,5	57,8
Тест 2 - Фиг. 2б		
Тразодон	0,5	44,4
Габапентин	5	38,1
Тразодон/Габапентин	0,5/5	48,1
Тест 3 - фиг. 2с		
Тразодон	1,5	57,1
Габапентин	15	45,9
Тразодон/Габапентин	1,5/15	66,4

Результаты неожиданно продемонстрировали, что синергический эффект комбинации тразодона и габапентина был очевиден только в наименьшей дозировке тразодона и габапентина, используемой в тесте 1.

#### Пример 3.

Тест на корчи мышей повторяли путем введения четырем группам мышей различных неэффективных количеств тразодона и габапентина отдельно или в комбинации с различным массовым соотношением тразодона/габапентина в соответствии со следующей табл. 3 и носителя отдельно.

Результаты каждого теста, выражаемые в виде процента снижения количества корчей по сравнению с носителем, суммированы в табл. 3 и проиллюстрированы на фиг. 3а и 3б.

Таблица 3

Лекарственное средство (а)	Количество (мг/кг)	Уменьшение количества корчей, %
Тест 1 - Соотношение 1:20		
Тразодон	0,075	2,1
Габапентин	1,5	29,2
Тразодон/Габапентин	0,075/1,5	47,6
Тест 2 - соотношение 1:10		
Тразодон	0,15	16,0
Габапентин	1,5	27,1
Тразодон/Габапентин	0,15/1,5	57,8
Тест 3 - соотношение 1:5		
Тразодон	0,15	16,3
Габапентин	0,75	22,4
Тразодон/Габапентин	0,15/0,75	44,4
Тест 4 - соотношение 1:1		
Тразодон	0,15	12,2
Габапентин	0,15	28,3
Тразодон/Габапентин	0,15/0,15	30,7
Тест 5 - соотношение 5:1		
Тразодон	0,75	57,4
Габапентин	0,15	30,2
Тразодон/Габапентин	0,75/0,15	58,5
Тест 6 - соотношение 10:1		
Тразодон	1,5	59,7
Габапентин	0,15	27,2
Тразодон/Габапентин	1,5/0,15	67,9

Результаты неожиданно продемонстрировали, что комбинация тразодона и габапентина, имеющая массовое соотношение тразодона/габапентина, равное 1:10, показала наиболее усиленную обезболивающую активность.

Пример 4.

Тест лигирования седалищного нерва у крыс использовали для подтверждения синергического эффекта комбинации тразодона и габапентина в лечении хронической нейропатической боли.

Тест проводили путем введения пяти группам крыс неэффективных количеств тразодона и габапентина отдельно или в комбинации с массовым соотношением тразодона/габапентина, равным 1:10, и эффективного количества габапентина в соответствии со следующей табл. 4 и носителя отдельно.

Результаты теста, представленные как обратный процент по сравнению с носителем, суммированы в табл. 4 и проиллюстрированы на фиг. 4.

Таблица 4

Лекарственное средство (а)	Количество (мг/кг)	Обратный %
Тразодон	0,3	3,1
Габапентин	3,0	3,7
Тразодон/Габапентин	0,3/3,0	44,3
Габапентин	100	37,0

Результаты подтверждают синергический эффект комбинации тразодона и габапентина в лечении хронической нейропатической боли, что приводит к активности, даже большей, чем активность, полученная с обычной эффективной дозой габапентина отдельно.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения боли, являющейся хронической воспалительной или нейропатической болью, включающая синергическую комбинацию тразодона или его соли в количестве, равном или ниже 70 мг, и габапентина или его соли или пролекарства в количестве, равном или ниже



1000 мг, где количество тразодона или его соли и количество габапентина или его соли или пролекарства составляет массовое соотношение 1:10, где пролекарством габапентина является габапентина энакарбил.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная композиция включает тразодон или его соль в количестве, равном или ниже 15 мг, и габапентин или его соль или пролекарство в количестве, равном или ниже 150 мг.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где указанная воспалительная боль индуцирована отеком, эритемой, воспалением суставов, остеоартритом, ревматоидным артритом и артрозом.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-3, где указанная нейропатическая боль индуцирована диабетом, раком, иммунодефицитом, травмой, ишемией, рассеянным склерозом, ишиасом, невралгией тройничного нерва, фибромиалгией и постгерпетическим синдромом.

5. Способ лечения боли, являющейся хронической воспалительной или нейропатической болью, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту синергетически эффективного количества тразодона или его соли и количества габапентина или его соли или пролекарства, где:

указанное количество тразодона или его соли обеспечивает дозировку, равную или ниже 1 мг/кг, а указанное количество габапентина или его соли или пролекарства обеспечивает дозировку, равную или ниже 10 мг/кг;

указанное количество тразодона или его соли и указанное количество габапентина или его соли или пролекарства обеспечивают массовое соотношение тразодона и габапентина в диапазоне 1:10, указанное пролекарство габапентина представляет собой габапентина энакарбил.

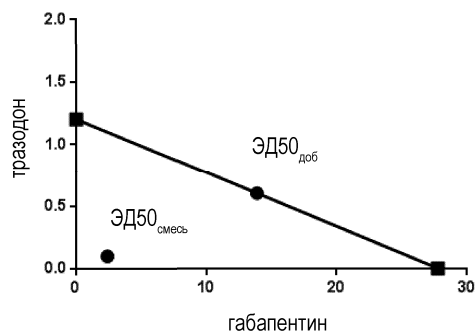
6. Способ по п.5, в котором указанное количество тразодона или его соли обеспечивает дозировку, равную около 0,15 мг/кг, а указанное количество габапентина или его соли или пролекарства обеспечивает дозировку, равную около 1,5 мг/кг.

7. Способ по любому из пп.5 или 6, в котором указанное количество тразодона или его соли обеспечивает дозировку 0,04 мг/кг, а указанное количество габапентина или его соли или пролекарства обеспечивает дозировку 0,4 мг/кг.

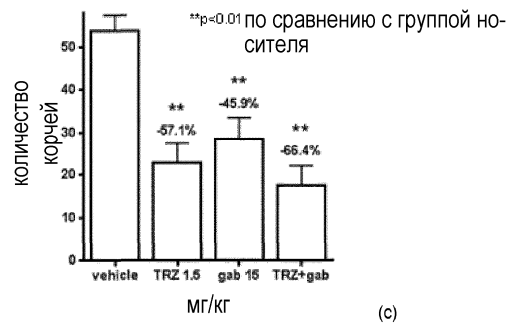
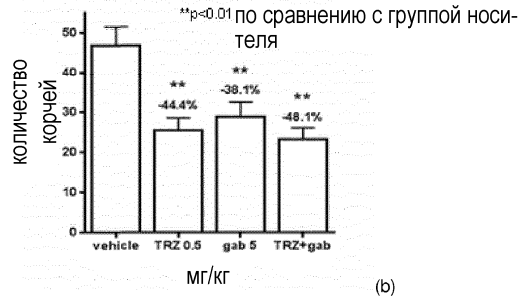
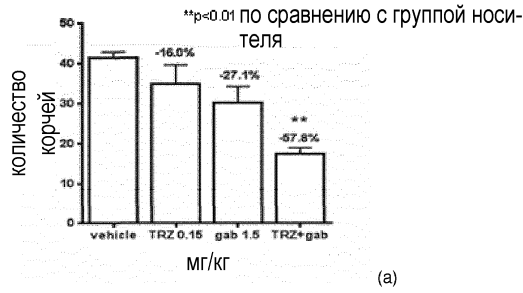
8. Способ по любому из пп.5-7, в котором указанное количество тразодона или его соли обеспечивает дозировку 0,02 мг/кг, а указанное количество габапентина или его соли или пролекарства обеспечивает дозировку 0,2 мг/кг.

9. Способ по любому из пп.5-8, в котором указанная воспалительная боль вызвана отеком, эритемой, воспалением суставов, остеоартритом, ревматоидным артритом и артрозом.

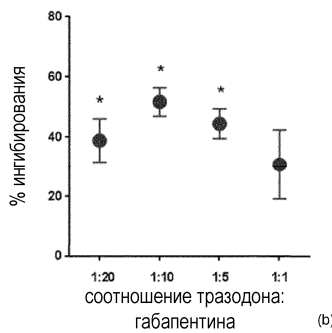
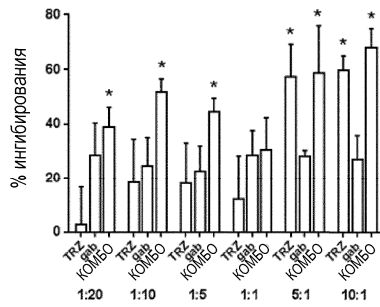
10. Способ по любому из пп.5-8, где указанная нейропатическая боль вызвана диабетом, раком, иммунодефицитом, травмой, ишемией, рассеянным склерозом, радикулитом, невралгией тройничного нерва, фибромиалгией и постгерпетическим синдромом.



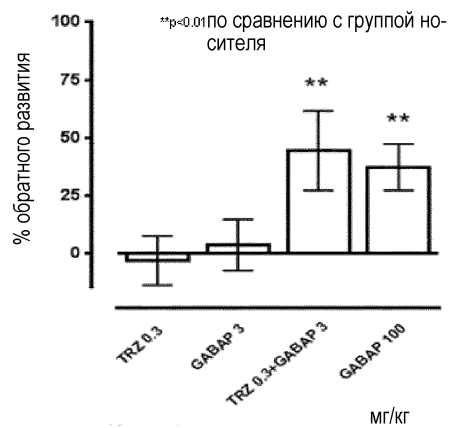
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

