

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047576**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.08.08**

(21) Номер заявки  
**202192541**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.03.31**

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ВИДЕ ВОДНОГО ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩАЯ, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, АМИТРИПТИЛИН**

---

(31) **FR2003425**

(32) **2020.04.06**

(33) **FR**

(43) **2021.11.26**

(86) **PCT/EP2021/058518**

(87) **WO 2021/204634 2021.10.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АЛЬГОТЕРАПЬЮТИКС (FR)**

(72) Изобретатель:  
**Принсипе Николас Паола, Лаллеман  
Фредерик, Тиролау Стефан (FR)**

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

(56) **FR-A1-3065371**

**US-A1-2002028789**

**WO-A1-2016057789**

**DAVID J. KOPSKY ET AL. "High Doses of Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain: Two Cases and Literature Review: Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain", PAIN PRACTICE, US, Vol. 12, No. 2, 16 June 2011 (2011-06-16), pages 148-153, DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00477.x, ISSN: 1530-7085, XP055434409, the whole document**

---

(57) Изобретение относится к топической фармацевтической композиции в виде водного геля, включающей, по меньшей мере, amitriptyline и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей, в содержании от 10 до 30 вес.% от полного веса композиции, и воду.

**047576**

**B1**

**047576**

**B1**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения в виде водного геля, включающей в себя, по меньшей мере, амитриптилин и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей, в содержании от 10 до 30 вес.% от полного веса композиции, и воду.

Периферическая невропатическая боль вызывается повреждением нервных структур, таких как периферические нервные окончания или ноцицепторы, которые становятся чрезвычайно чувствительными к раздражению и которые могут генерировать импульсы в отсутствие раздражения.

Эти повреждения могут вызываться многими причинами, такими как травмы, заболевания, как диабет, опоясывающий лишай и рак на поздних стадиях, химиотерапевтическое лечение или же химический ожог. Поражение периферического нерва может привести к патологическим состояниям, характеризующимся наличием спонтанной непрерывной поверхностной (ощущение жжения или болезненного холода) или глубокой (ощущение сдавливания или сжатия) боли, пароксизмальной боли (электрические разряды, режущая боль) с пониженной чувствительностью или, наоборот, повышенной болевой чувствительностью (повышенная реакция на вредные раздражители) при клиническом обследовании, аллодинии (боль, вызванная безболезненным раздражителем) или даже гиперпатии (постоянная боль при повторяющихся раздражениях, которые не являются ноцицептивными в обычное время). Невропатии также могут быть связаны с сенсорными признаками, такими как парестезия, онемение, зуд.

Невропатии, вызванные химиотерапией, особенно широко распространены, приводят к инвалидности и трудно поддаются лечению. Они зависят от дозы. Поражение периферических нервов представляет собой основную часть неврологических повреждений, связанных с токсичностью химиотерапии. Они являются следствием прямого токсического повреждения аксона или демиелинизации и являются наиболее частым лимитирующим фактором после гематологической токсичности.

Таким образом, при появлении невропатий, вызванных химиотерапией, химиотерапевтические дозы будут снижаться или даже лечение может быть прекращено, что представляет собой реальную потерю возможностей для пациента.

Так, например, невропатия наблюдалась после лечения алкалоидами (винкристин, винбластин, винорелбин), что часто приводило к поражению тонких волокон, производными платины (оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин), анти-топоизомеразой (VP16), ингибиторами протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), производными талидомида, как леналидомид, таксанами, такими как таксол или таксотер, которые чаще всего поражают крупные волокна. Наблюдаются также невропатии после иммунотерапевтического лечения, например, посредством анти-CD20, анти-CD30, анти-CD38.

Механизм действия этих вызванных химиотерапией болей изучен плохо, и некоторые авторы считают, что они вызваны прямым токсическим поражением сенсорного аксона, демиелинизацией или даже изменением метаболизма кальция, связанным с поражением митохондрий, являющихся местом приложения действия, например, паклитаксела и винкристина.

Так, известно, что таксаны действуют на уровне спинномозговых узлов, микротрубочек, митохондрий и нервных окончаний, соли платины действуют на уровне миелина и ионных каналов, а алкалоиды на уровне миелина и микротрубочек.

Эти невропатические боли часто не поддаются лечению обычными анальгетиками и приводят к снижению дозы или даже прекращению химиотерапии. В настоящее время они снимаются путем перорального лечения, включающего антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин и т.д.) и/или противоэпилептические средства (габапентин, прегабалин). К сожалению, эти системные средства лечения вызывают серьезные побочные эффекты (головокружение, сонливость, потеря памяти, сухость во рту или даже задержка мочи, тошнота и т.д.), что приводит к плохому соблюдению режима лечения и неудовлетворительному обезболиванию.

Эти боли затрагивают в основном конечности рук и ног и приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов с функциональной неспособностью, которая может достигать до невозможности двигаться, затруднения захвата, нарушения сна, появления депрессивных состояний или даже суицидальных тенденций. Также может быть очень значительным влияние на социальную и профессиональную жизнь.

Интенсивность боли часто оценивается пациентами как сильная, они оценивают свою боль выше 7/10 по простой числовой шкале (оценка боли от 0 до 10).

Постгерпетические невропатии имеют различное происхождение и обычно связаны с повреждением нервов из-за перенесенной инфекции вирусом опоясывающего лишая. Поврежденные нервы больше не могут должным образом передавать сигналы от кожи к мозгу.

Трициклические антидепрессанты являются химическими соединениями, открытыми в начале 1950-х годов. Они широко используются для лечения различных психических расстройств, в частности, депрессии, панических расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, энуреза у детей, биполярных расстройств и гиперактивности. Они также используются как анальгетики.

Эти соединения обычно принимаются перорально.

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант, открытый в 1960 году, он часто рекомендуется в качестве терапии первого ряда при глубокой депрессии, посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), генерализованном тревожном расстройстве (ГТР), социальной фобии (СФ),

паническом расстройстве, фибромиалгии, хронической скелетно-мышечной боли, акинезии при болезни Паркинсона, катаплексии, мигрени, болезни Паркинсона, вазомоторных симптомах менопаузы, ночном недержании мочи, предменструальной дисфории (ПМДР), биполярном расстройстве, булимии, обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) и невропатической боли.

В прошлом для снятия боли пациентов обычно лечили анальгетиками. Тогда предпочтение отдавалось пероральному приему.

Однако пероральное введение amitriptилина, как и всех трициклических антидепрессантов, имеет множество побочных эффектов, связанных с их антихолинергическим действием (риск артериальной гипотензии, синусовой или наджелудочковой тахикардии, редко дефицит витамина А, помутнение зрения, сухость во рту, гиперемия кожи, острая задержка мочи или замедленный перенос), с анти-альфа-адренергическим действием (риск седации, гипотонии, импотенции), действием как центральных ингибиторов симпатических рефлексов или стабилизаторов мембран (проаритмогенный эффект). В частности, одним из худших и страшных эффектов amitriptилина является удлинение интервала QT, что может привести к смерти пациента, за которым не наблюдали должным образом.

В частности, при пероральном введении amitriptилина для лечения невропатических болей, вызванных диабетом, отмечались случаи седации, ортостатической гипотензии и антихолинергические эффекты (смотри, в частности, Kiani et al., Iran J Pharm. Res. 2015 Fall; 14(4):1263-8). Как отдаленный результат пациенты сообщают о проблемах с памятью, трудностях с концентрацией внимания, что существенно влияет на качество их работы или повседневной жизни.

Кроме того, эффективность amitriptилина при пероральном приеме является медленной (требуется от 5 до 7 дней лечения, чтобы можно было начать оценивать эффективность продукта), варьируется в зависимости от пациента и является неполной. Поэтому часто необходимо использовать комбинации анальгетиков для преодоления этих недостатков.

Кроме того, пероральный прием трициклических антидепрессантов часто имеет плохую репутацию у пациентов из-за их использования при различных психических расстройствах.

Учитывая проблемы, возникающие при пероральном лечении, были опробованы топические методы лечения. Эффективность местного применения amitriptилина при невропатической боли не была обнаружена. В частности, в статье Thomson et al. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain (Систематический обзор местного применения amitriptилина для лечения невропатической боли), J. Clin. Pharm. Ther. 2015, 40, 496-503, было сделано заключение, что контролируемые клинические испытания показывают, что amitriptилин при топическом применении неэффективен в лечении невропатической боли. Максимальная используемая доза составляет 5% для больного с рассеянным склерозом, страдающего невропатической болью. Кроме того, в статье "A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy" (Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III местного применения amitriptилина и кетамина для лечения периферической невропатии, вызванной химиотерапией), Support Care Cancer, 2014 July; 22(7):1807-1814, делается вывод, что топическая композиция, содержащая 2 вес.% кетамина и 4 вес.% amitriptилина, не была эффективной для лечения невропатических болей после химиотерапии.

Таким образом, не существует эффективного лечения невропатических болей, в частности, вызванных химиотерапией. Кроме того, лечение, сочетающее кетамин и amitriptилин, которое, по-видимому, давало результаты у пациентов с постгерпетической невропатической болью или с болью диабетического происхождения, не смогло устранить невропатическую боль, вызванную химиотерапией, как отмечалось в вышеупомянутом клиническом исследовании III фазы.

Кроме того, предусмотренные дозы, несмотря на инвалидизирующий характер этих болей, никогда не превышали 5% ни для перорального, ни для местного введения.

Кроме того, пациенты с невропатией конечностей (стопы и руки) часто имеют поврежденную или даже потрескавшуюся и сухую кожу.

Параллельно, в международной заявке WO 2018/197307, ранее поданной компанией Algoterapeutix, а также в статье Rossignol, J. et al. "High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies" (Высокая концентрация amitriptилина для местного применения для лечения невропатий, вызванных химиотерапией) Support Care Cancer, 27, 3053-3059 (2019) была продемонстрирована высокая эффективность фармацевтической композиции в виде крема, содержащей от 10 до 30 вес.% amitriptилина, для ее местного применения в лечении периферических невропатических болей. Кремы являются наиболее часто используемой лекарственной формой для местного введения активных веществ, поскольку они обычно обеспечивают лучшее трансдермальное поглощение и хорошую солюбилизацию всех активных веществ. Однако физико-химическая стабильность композиции согласно заявке WO 2018/197307 в форме крема, более точно в форме эмульсии "масло в воде", является неудовлетворительной, в частности, для ее использования в качестве лекарственного средства.

Гидрохлорид amitriptилина представляет собой амфифильную молекулу, растворимую в воде в виде соли. Однако неожиданно было обнаружено, что присутствие этих электролитов дестабилизирует эмульсии "масло в воде" за счет маскировки поверхностных зарядов капель масла и нарушения равнове-

сия границы раздела масло/вода. Эта дестабилизация вызывает расслоение фаз и в конечном итоге приводит к полному разделению масла и воды. В то же время протекает химическая реакция, приводящая к пожелтению первоначально белого цвета эмульсии. Этот фазовое расслоение и пожелтение препятствуют выходу композиции на рынок, в частности, в качестве лекарственного средства.

Таким образом, существует реальная потребность в создании композиции на основе амитриптилина, которая будет стабильной во времени и эффективной для нанесения на кожу при лечении боли, в частности, при лечении периферических невропатий и, в частности, невропатий, вызванных химиотерапией.

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция в виде водного геля для местного применения, включающая (i), по меньшей мере, амитриптилин и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей, причем полное содержание амитриптилин и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 30 вес.% от полного веса композиции, и (ii) воду, была особенно стабильной во времени и позволяла эффективно лечить боли, в частности, периферическую невропатическую боль после химиотерапии (или CIPN, от английского chemotherapy-induced peripheral neuropathy), постгерпетическую невропатическую боль (или PHN от post-herpetic neuralgia) или даже диабетическую невропатическую боль (или DPN от diabetic peripheral neuropathy).

Таким образом, объектом изобретения является фармацевтическая композиция в виде водного геля для местного применения, содержащая: (i), по меньшей мере, амитриптилин и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей, причем полное содержание амитриптилина и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 30 вес.% от полного веса композиции, и (ii) воду.

В частности, композиция согласно изобретению имеет хорошую стабильность во времени при температуре окружающей среды (25°C), а также при более высоких температурах хранения (например, 45°C).

Также было обнаружено, что предлагаемая изобретением фармацевтическая композиция в виде водного геля позволяет облегчить проникновение амитриптилина через кожу и, таким образом, получить хорошую терапевтическую эффективность.

Кроме того, композиция согласно изобретению обладает улучшенной биодоступностью, предпочтительно при концентрациях амитриптилина и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей от 10 до 25 вес.%, в частности от 10 до 20 вес.% от полного веса композиции. Действительно, при высокой концентрации амитриптилин имеет тенденцию к перегруппировке, что приводит к образованию агрегатов, которые могут ограничивать биодоступность.

Далее, композиция согласно изобретению содержит несколько вспомогательных веществ, что способствует хорошей местной переносимости композиции (меньший риск аллергии, меньший риск раздражения).

Композиция согласно изобретению также имеет хорошие потребительские свойства, а именно композиция является полупрозрачной, не имеет запаха и приятна на ощупь. В частности, композиция по настоящему изобретению не оставляет ощущения жирности, в отличие от эмульсий, описанных в заявке WO 2018/197307.

Кроме того, композицию согласно изобретению, в отличие от эмульсий "масло в воде", очень легко вводить через флакон-дозатор. Эти флаконы-дозаторы особенно полезны для обеспечения хорошей воспроизводимости и хорошей точности вводимой дозы активного вещества.

Совершенно неожиданно было также обнаружено, что фармацевтическая композиция согласно изобретению в виде водного геля для местного применения позволяет эффективно лечить эритромелалгию.

Эритромелалгия представляет собой редко встречающийся эпизодический акросиндром, поражающий в основном обе нижние конечности симметрично с эритемой, жаром и жгучей болью. Это орфанное заболевание описано во многих научных статьях, в частности, в Leroux M.B. "Erythromelalgia: a cutaneous manifestation of neuropathy?" (Эритромелалгия: кожное проявление невропатии?) *An Bras Dermatol.* 2018; 93(1): 86-94.

Топическое (чрескожное) введение композиции согласно изобретению приводит к эффективному лечению эритромелалгии и невропатических болей, более конкретно периферической невропатической боли, такой как периферические невропатические боли, вызванные химиотерапией, герпесом и диабетом.

Было обнаружено, что композиция на основе амитриптилина не только снимает боль, но и восстанавливает здоровье кожи.

Кроме того, топическое введение композиции согласно изобретению вызывает мало или совсем не вызывает побочных эффектов. В частности, не наблюдается раздражения кожи вблизи места нанесения композиции.

Объектом изобретения является также композиция согласно изобретению для ее применения в качестве лекарственного средства, более конкретно, для ее местного применения при лечении невропатических болей, таких как периферические невропатические боли.

Другие объекты, характеристики, аспекты и преимущества изобретения выявляются еще более четко при прочтении следующих описания и примера.

В настоящем описании, если не указано иное:

выражение "по меньшей мере один" является эквивалентным и взаимозаменяемым с выражением "один или несколько";

выражение "в интервале между ... и ..." эквивалентно и взаимозаменяемо с выражением "от ... до ...", при этом подразумевается, что границы включены;

выражение "полиоксиалкиленированный" в контексте изобретения соответствует звену  $-(O-алкил)_n-$ , где  $n$  есть целое число от 2 до 200, предпочтительно от 2 до 40, более предпочтительно от 2 до 20;

выражение "полиоксиэтиленированный" в контексте изобретения соответствует звену  $-(O-CH_2CH_2)_n-$ , где  $n$  есть целое число от 2 до 200, предпочтительно от 2 до 40, более предпочтительно от 2 до 20.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению находится в виде водного геля.

Согласно Консорциуму по стандартизации обмена клиническими данными (CDISC), фармацевтический гель представляет собой полутвердую лекарственную форму, содержащую желатинизирующее вещество для придания жесткости коллоидному раствору или дисперсии. Гель может содержать частицы в суспензии.

В контексте изобретения подразумевается, что композиции в виде геля согласно изобретению содержат вязкие водные составы, вязкость которых составляет от 400 до 2500 мПа·с (при температуре 20°C и атмосферном давлении).

Предпочтительно, вязкость предлагаемых изобретением композиций в виде водного геля при температуре 20°C и атмосферном давлении составляет от 400 до 2500 мПа·с, более предпочтительно от 900 до 2000 мПа·с и еще более предпочтительно от 1000 до 1500 мПа·с.

Например, вязкость предлагаемых изобретением композиций в виде водного геля определяют на вискозиметре Brookfield LV, используя шпindel № 63, вращающийся со скоростью 50 об/мин (оборотов в минуту), при температуре  $20,0^{\circ}\text{C} \pm 2,0^{\circ}\text{C}$  в резервуаре объемом 30 мл, высотой 40 мм и диаметром 35 мм. После калибровки вискозиметра шпindel погружают в гель на расстояние одного сантиметра от дна бутылки. Вязкость записывают, когда результат измерения будет стабильным.

Композиция согласно изобретению не находится в виде эмульсии, например, эмульсии "масло в воде" или эмульсии "вода в масле". Другими словами, композиция согласно изобретению не содержит масляной фазы.

Таким образом, композиция согласно изобретению не находится в форме крема.

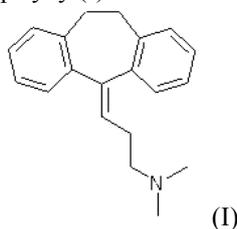
Предпочтительно, композиция согласно изобретению не содержит жировых веществ. В контексте изобретения под "жировым веществом" понимается органическое соединение, не растворяющееся в воде при 25°C и атмосферном давлении (760 мм Hg, то есть  $1,013 \cdot 10^5$  Па), то есть имеет растворимость в воде ниже 5%, предпочтительно ниже 1%, еще более предпочтительно ниже 0,1%. В качестве примеров жировых веществ можно назвать воски, углеводороды, жирные спирты, содержащие 9-40 атомов углерода, сложные эфиры жирных кислот, содержащие 9-40 атомов углерода, простые эфиры жирных кислот, предпочтительно содержащие от 9 до 40 атомов углерода, силиконы и их смеси.

Амитриптилин.

Композиция по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, амитриптилин и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей.

Согласно изобретению, полное содержание амитриптилина и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 30 вес.% от полного веса композиции.

Амитриптилин имеет следующую формулу (I):



В рамках настоящего изобретения под "фармацевтически приемлемыми солями амитриптилина" понимаются соли, совместимые с фармацевтической композицией, то есть предназначенные для введения человеку. В частности, под фармацевтически приемлемой солью амитриптилина понимаются гидраты, сольваты, соли кислоты, такие как гидрохлориды и клатраты амитриптилина.

В качестве наиболее предпочтительной соли амитриптилина будет использоваться гидрохлорид амитриптилина.

Предпочтительно, полное содержание амитриптилина и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 25 вес.%, более предпочтительно от 10 до 20 вес.%, еще более предпочтительно от 10 до 15 вес.%, от полного веса композиции.

Более предпочтительно, полное содержание гидрохлорида амитриптилина составляет от 10 до 25 вес.%, еще более предпочтительно от 10 до 20 вес.%, еще лучше от 10 до 15 вес.%, от полного веса композиции.

В частности, неожиданно было обнаружено, что когда полное содержание амитриптилина и/или

одной из его фармацевтически приемлемых солей, таких как гидрохлорид амитриптилина, составляет от 10 до 25 вес.%, более предпочтительно от 10 до 20 вес.% от полного веса композиции согласно изобретению, значительно улучшается биодоступность амитриптилина в композиции согласно изобретению.

Действительно, наблюдалось, что при высоких концентрациях амитриптилин имеет тенденцию к перегруппировке, что приводит к образованию агрегатов, которые могут ограничивать биодоступность.

Вода.

Композиция по настоящему изобретению содержит воду.

Полное содержание воды предпочтительно больше или равно 65 вес.%, более предпочтительно составляет от 65 до 90 вес.%, еще более предпочтительно от 70 до 90 вес.%, еще лучше от 75 до 85 вес.%, от полного веса композиции.

Целлюлозные полимеры.

Композиция согласно изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер.

В соответствии с изобретением, под "целлюлозным" полимером понимается любое полисахаридное соединение, замещенное или незамещенное, имеющее в своей структуре цепочки остатков глюкозы, соединенные связями  $\beta$ -1,4; в дополнение к незамещенным целлюлозам, производные целлюлозы могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными.

Итак, целлюлозные полимеры, подходящие для использования согласно изобретению, могут быть выбраны из незамещенных целлюлоз, в том числе в микрокристаллической форме, и замещенных целлюлоз.

Более предпочтительно, целлюлозные полимеры, подходящие для использования согласно изобретению, не содержат в своей структуре боковой жирной цепи  $C_{10}$ - $C_{30}$ .

Предпочтительно, целлюлозный полимер или полимеры, подходящие для использования согласно изобретению, имеют средний молекулярный вес в интервале от 5000 до 1500000, более предпочтительно от 50000 до 800000, еще более предпочтительно от 400000 до 800000.

Среди целлюлозных полимеров согласно изобретению можно различать простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы и смешанные эфиры целлюлозы.

К сложным эфирам целлюлозы относятся неорганические эфиры целлюлозы (нитраты, сульфаты, фосфаты целлюлозы и т.п.), органические эфиры целлюлозы (моноацетаты, триацетаты, амидопропионаты, ацетатбутираты, ацетатпропионаты или ацетаттримеллитаты целлюлозы и т.д.) и смешанные органические/неорганические сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетатбутиратсульфаты и ацетатпропионатсульфаты целлюлозы. Из смешанных сложных эфиров целлюлозы можно назвать фталаты гидроксипропилметилцеллюлозы и сульфаты этилцеллюлозы.

Из неионных простых эфиров целлюлозы можно назвать ( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлозы и этилцеллюлозы (например, Ethocel standard 100 Premium от DOW CHEMICAL), (поли)гидрокси( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (например, Natrosol 250 NHR, предлагаемый фирмой AQUALON) и гидроксипропилцеллюлозы (например, Klucel EF от AQUALON); смешанные целлюлозы (поли)гидрокси( $C_1$ - $C_4$ )алкил-( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозы, такие как гидроксипропил-метилцеллюлозы (например, Methocel E4M от DOW CHEMICAL), гидроксиэтил-метилцеллюлозы, гидроксиэтил-этилцеллюлозы (например, Vermocoll E 481 FQ от AKZO NOBEL) и гидроксипропил-метилцеллюлозы.

Из анионных простых эфиров целлюлозы можно назвать (поли)карбокси( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозы и их соли. В качестве примера можно назвать карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилметилцеллюлозы (например, Blanose 7M от фирмы AQUALON) и карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, а также их натриевые соли.

Из катионных простых эфиров целлюлозы можно назвать катионные производные целлюлозы, такие как сополимеры целлюлозы или производные целлюлозы, привитые водорастворимым мономером четвертичного аммония, описанные, в частности, в патенте US 4131576, такие как (поли)гидрокси( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозы, как гидроксиметил-, гидроксиэтил- или гидроксипропилцеллюлозы, привитые, в частности, солью метакрилоилэтилтриметиламмония, метакрилимидопропилтриметиламмония, диметилдиаллиламмония. Более конкретно, промышленно производимыми продуктами, отвечающими этому определению, являются продукты, продаваемые под наименованием Celquat® L 200 и Celquat® H 100 фирмой National Starch.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения целлюлозные полимеры выбраны из целлюлозных полимеров, не содержащих в своей структуре боковой жирной цепи  $C_{10}$ - $C_{30}$ , более предпочтительно из простых эфиров целлюлозы, еще более предпочтительно из неионных простых эфиров целлюлозы, еще лучше из: (a) ( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как метилцеллюлозы и этилцеллюлозы, (b) (поли)гидрокси( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, (c) смешанных целлюлоз (поли)гидрокси( $C_1$ - $C_4$ )алкил-( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как гидроксипропил-метилцеллюлозы, гидроксипропил-этилцеллюлозы, гидроксиэтил-метилцеллюлозы, гидроксиэтил-этилцеллюлозы и гидроксипропил-метилцеллюлозы, и (d) их смесей.

Более предпочтительно, композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере одну (поли)гидрокси(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкилцеллюлозу, такую как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, еще лучше по меньшей мере гидроксиэтилцеллюлозу.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер, полное содержание целлюлозных полимеров составляет от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 2,5 вес.% от полного веса композиции.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер, полное содержание (поли)гидрокси(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкилцеллюлоз составляет от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 2,5 вес.% от полного веса композиции.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер, полное содержание гидроксиэтилцеллюлоз составляет от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 2,5 вес.% от полного веса композиции.

Полиолы.

Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один полиол С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>.

Под "полиолом С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>" в контексте настоящего изобретения понимается органическое соединение, состоящее из углеводородной цепи С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, возможно прерываемой одним или несколькими атомами кислорода, и содержащее по меньшей мере две свободные гидроксильные группы (-ОН), связанными с разными атомами углерода, причем это соединение может быть циклическим или ациклическим, линейным или разветвленным, насыщенным или ненасыщенным, и находится в жидком состоянии при температуре окружающей среды (25°C) и атмосферном давлении (то есть 1,013·10<sup>5</sup> Па).

Предпочтительно, полиолы С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub> согласно изобретению являются ациклическими и неароматическими.

Полиолы С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub> согласно изобретению содержат в своей структуре от 2 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 5 атомов углерода.

В частности, полиолы, подходящие для использования согласно изобретению, содержат от 2 до 10 гидроксильных групп, более предпочтительно от 2 до 5 гидроксильных групп, еще более предпочтительно от 2 до 3 гидроксильных групп.

Предпочтительно, указанный полиол или полиолы С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, подходящие для использования согласно изобретению, выбраны из полиолов С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>, этиленгликоля и их смесей.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения указанные полиолы С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, подходящие для использования согласно изобретению, выбраны из пропиленгликоля, 1,3-пропандиола, 1,3-бутиленгликоля, пентан-1,2-диола, дипропиленгликоля, гексиленгликоля, пентиленгликоля, глицерина, этиленгликоля и смеси этих соединений, более предпочтительно композиция содержит по меньшей мере пропиленгликоль.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один полиол С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, полное содержание полиолов С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub> составляет от 0,1 до 15 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 10 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 6 вес.% и еще лучше от 3 до 6 вес.%, от полного веса композиции.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один полиол С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, полное содержание пропиленгликоля составляет от 0,1 до 15 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 10 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 6 вес.% и еще лучше от 3 до 6 вес.%, от полного веса композиции.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер и по меньшей мере один полиол С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, весовое отношение полного содержания полиолов С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, с одной стороны, к полному содержанию целлюлозных полимеров, с другой стороны, составляет 0,01-150, более предпочтительно 0,1-20, еще более предпочтительно 0,4-6, еще лучше 1-6 и даже 1,2-6.

Предпочтительно, когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер и по меньшей мере один полиол С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>, полное весовое содержание целлюлозных полимеров строго меньше полного весового содержания полиолов С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>.

Поверхностно-активные вещества

Композиция согласно настоящему изобретению факультативно может дополнительно содержать по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество (ПАВ).

ПАВы, подходящие для использования согласно изобретению, могут быть выбраны из анионных ПАВов, катионных ПАВов, амфотерных и/или цвиттер-ионных ПАВов, неионных ПАВов и их смесей.

Более предпочтительно, ПАВы, подходящие для использования согласно изобретению, выбираются из неионных ПАВов.

Неионные ПАВы, подходящие для использования согласно изобретению, могут быть выбраны из

алкилполиглюкозидов (APG), оксиалкиленированных сложных эфиров глицерина, оксиалкиленированных сложных эфиров жирных кислот и сорбита, оксиалкиленированных (в частности, полиоксиэтиленированных и/или полиоксипропиленированных) сложных эфиров жирных кислот, возможно в сочетании со сложным эфиром жирной кислоты и глицерином, как смесь PEG-100 стеарат/глицерилстеарат, выпускаемая, например, фирмой ICI по наименованию Arlcel 165, оксиалкиленированных сложных эфиров сахаров, и из их смесей.

В качестве алкилполиглюкозидов можно назвать алкилполиглюкозиды, содержащие алкильную группу с 6-30 атомами углерода, предпочтительно с 8-16 атомами углерода, и содержащие глюкозидную группу, предпочтительно содержащую от 1,2 до 3 глюкозидных звеньев. Алкилполиглюкозиды могут быть выбраны, например, из децилглюкозида (алкил-C<sub>9</sub>/C<sub>11</sub>-полиглюкозид (1.4)), как продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Mydol 10® фирмой Kao Chemicals, или продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Plantacare 2000 UP® фирмой Cognis; каприлил/каприл глюкозида, как продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Plantacare KE 3711® фирмой Cognis, лаурилглюкозида, как продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Plantacare 1200 UP® фирмой Cognis, кокоглюкозида, как продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Plantacare 818 UP® фирмой Cognis, каприлилглюкозида, как продукт, выпускаемый в продажу под наименованием Plantacare 810 UP® фирмой Cognis, и их смесей.

Оксиалкиленированные сложные эфиры глицерина представляют собой, в частности, полиоксиэтиленированные производные сложных эфиров глицерина и жирной кислоты, а также их гидрогенизированные производные. Эти оксиалкиленированные сложные эфиры глицерина могут быть выбраны, например, из гидрированных и оксиэтиленированных сложных эфиров глицерина и жирных кислот, как PEG-200 гидрированный глицерилпальмитат, продаваемый под названием Rewoderm LI-S 80 фирмой Goldschmidt; оксиэтиленированных глицерилкокоатов, как PEG-7 глицерилкокоат, продаваемый под наименованием Tegosoft GC фирмой Goldschmidt, и PEG-30 глицерилкокоат, продаваемый под наименованием Rewoderm LI-63 фирмой Goldschmidt, оксиэтиленированных глицерилстеаратов, а также их смесей.

Оксиалкиленированные сложные эфиры сахаров представляют собой, в частности, простые полиэтиленгликолевые эфиры сложных эфиров жирных кислот и сахара. Эти оксиалкиленированные сложные эфиры сахаров могут быть выбраны, например, из оксиэтиленированных сложных эфиров глюкозы, таких как PEG-120 диолеат метилглюкозы, продаваемый под названием Glucamate DOE 120 фирмой Amerchol.

Предпочтительно, число молей алкиленоксида в неионных ПАВ, подходящих для использования согласно изобретению, варьируется от 2 до 400, более предпочтительно от 4 до 250.

Композиция согласно изобретению предпочтительно не содержит ПАВов.

В одном частном варианте осуществления изобретения композиция содержит по меньшей мере один неионный ПАВ, более предпочтительно неионный ПАВ, выбранный из полиоксиалкиленированных сложных эфиров глицерина, еще более предпочтительно по меньшей мере один неионный ПАВ, выбранный из полиоксиалкиленированных и гидрогенированных сложных глицероловых эфиров жирных кислот, таких как PEG-200 гидрированный глицериопальмитат, полиоксиэтиленированных глицерилкокоатов, такие как PEG-7 глицерилкокоат и PEG-30 глицерилкокоат, полиоксиэтиленированных глицерилстеаратов, и их смесей.

Еще более предпочтительно, в этом варианте осуществления композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один полиоксиэтиленированный глицерилкокоат.

Когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один ПАВ, предпочтительно, чтобы полное содержание ПАВов составляло от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 4 вес.% от полного веса композиции.

Когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один ПАВ, предпочтительно, чтобы полное содержание неионных ПАВов составляло от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 4 вес.% от полного веса композиции.

Когда композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один ПАВ, предпочтительно, чтобы полное содержание полиоксиалкиленированных сложных эфиров глицерина составляло от 0,1 до 10 вес.%, более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 4 вес.% от полного веса композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция не содержит антиоксидантов.

В одном варианте изобретения композиция дополнительно содержит по меньшей мере один антиоксидант, более предпочтительно выбранный из токоферола и его сложных эфиров, таких как ацетат токоферола, пропилгаллат, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксанизол (ВНА), а также их смесей.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция не содержит комплексообразующего агента.

В одном варианте изобретения композиция дополнительно содержит по меньшей мере один ком-

плексообразующий агент, более предпочтительно выбранный из (а) этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и ее солей, таких как динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (динатрий EDTA), (b) производных фосфоновых кислот и их солей, таких как гексаметилендиаминтетра(метиленфосфоновая) кислота, этилендиаминтетра(метиленфосфоновая) кислота, 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота, аминотри(метиленфосфоновая) кислота, диэтилентриамин-пента(метиленфосфоновая) кислота, (с) полиаминовых полимеров, таких как полиалкиленполиамины и их производные, в частности, полиэтиленмин, (d) дендримеров с комплексообразующей активностью, (е) белков, таких как спермин, спермидин, трансферин, ферритин, (f) карбоновых кислот, таких как фитиновая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, нитрилоуксусная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, (g) мезилат десфериксамина, и их смесей.

Определение "комплексообразующий агент" (называемый также секвестрантом) хорошо известно специалистам в данной области и относится к соединению или смеси соединений, способных образовать хелатный комплекс с ионом металла. Хелатный комплекс представляет собой неорганический комплекс, в котором соединение (комплексообразующий агент или секвестрант) координировано с ионом металла, то есть образует одну или несколько связей с ионом металла (образование цикла, включающего ион металла).

Комплексообразующий агент (или секвестрант) обычно содержит по меньшей мере два электронодонорных атома, которые позволяют образовать связи с ионом металла.

В другом частном варианте осуществления изобретения композиция содержит по меньшей мере один комплексообразующий агент и по меньшей мере один антиоксидант.

В другом варианте изобретения композиция не содержит жировых веществ, комплексообразующего агента и/или антиоксиданта.

Предпочтительно, рН композиции согласно изобретению составляет от 3 до 8, более предпочтительно от 4 до 7 и еще лучше от 5 до 6.

Величину рН этих композиций можно устанавливать на желаемом уровне с помощью обычно используемых подщелачивающих или подкисляющих агентов. Из подщелачивающих агентов можно назвать, например, аммиак, алканолламины, неорганические или органические гидроксиды. Из подкисляющих агентов можно упомянуть в качестве примеров неорганические или органические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, ортофосфорная кислота, карбоновые кислоты, такие, например, как уксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, сульфоновые кислоты.

Кроме того, композиция согласно изобретению может содержать добавки, обычно используемые в фармацевтике, например, одну или несколько отдушек, буферы, красители, бактерицидные и/или фунгицидные средства.

В качестве бактерицидного средства предпочтительно используют парабены, более предпочтительно метилпарабен.

Эти добавки могут присутствовать в композиции согласно изобретению в количестве от 0 до 20 вес.% от полного веса композиции.

Специалисты в данной области должны постараться выбрать эти необязательные добавки и их количества так, чтобы они не повредили свойствам композиций по настоящему изобретению.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция в виде водного геля для местного применения содержит:

10-30 вес.%, предпочтительно 10-25 вес.%, более предпочтительно 10-20 вес.%, еще более предпочтительно 10-15 вес.% амитриптилина или одной из его фармацевтически приемлемых солей, от полного веса композиции,

0,1-10 вес.%, предпочтительно 0,5-5 вес.%, еще более предпочтительно 1-2,5 вес.% по меньшей мере одного целлюлозного полимера, описанного выше, от полного веса композиции,

0,1-15 вес.%, предпочтительно 0,5-10 вес.%, еще более предпочтительно 1-6 вес.% и еще лучше 3-6 вес.% по меньшей мере одного полиола C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, описанного выше, от полного веса композиции,

факультативно, 0,1-10 вес.%, более предпочтительно 0,5-5 вес.%, еще более предпочтительно 1-4 вес.% по меньшей мере одного неионного ПАВа, описанного выше, от полного веса композиции,

факультативно, 0-3 вес.% по меньшей мере одного комплексообразующего агента и/или по меньшей мере одного антиоксиданта, какие описаны выше,

факультативно, 0-1 вес.% одного или нескольких регуляторов рН, какие описаны выше, чтобы поддерживать рН в интервале от 3 до 8, предпочтительно от 4 до 7, более предпочтительно от 5 до 6,

воду в полном содержании больше или равном 65 вес.%, предпочтительно от 65 до 90 вес.%, более предпочтительно от 70 до 90 вес.%, еще более предпочтительно от 75 до 85 вес.%, от полного веса композиции.

Согласно одной версии этого варианта осуществления, композиция не содержит жировых веществ, ПАВа, комплексообразующего агента и/или антиоксиданта.

В одном в высшей степени предпочтительном варианте изобретения фармацевтическая композиция в виде водного геля для местного применения содержит:

10-30 вес.%, предпочтительно 10-25 вес.%, более предпочтительно 10-20 вес.%, еще более предпоч-

тительно 10-15 вес.% амитриптилина или одной из его фармацевтически приемлемых солей, от полного веса композиции,

0,1-10 вес.%, предпочтительно 0,5-5 вес.%, еще более предпочтительно 1-2,5 вес.% по меньшей мере одного неионогенного простого эфира целлюлозы, предпочтительно со средним молекулярным весом от 50000 до 800000, как описано выше, от полного веса композиции,

0,1-15 вес.%, предпочтительно 0,5-10 вес.%, еще более предпочтительно 1-6 вес.% и еще лучше 3-6 вес.% по меньшей мере одного полиола C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, выбранного из пропиленгликоля, 1,3-пропандиола, 1,3-бутиленгликоля, пентан-1,2-диола, дипропиленгликоля, гексиленгликоля, пентиленгликоля, глицерина, этиленгликоля и смеси этих соединений, от полного веса композиции,

факультативно, 0,1-10 вес.%, более предпочтительно 0,5-5 вес.%, еще более предпочтительно 1-4 вес.% по меньшей мере одного оксикаленированного сложного эфира глицерина, какой описан выше, от полного веса композиции,

факультативно, 0-3 вес.% по меньшей мере одного комплексообразующего агента и/или по меньшей мере одного антиоксиданта, какие описаны выше,

факультативно, 0-1 вес.% одного или нескольких регуляторов pH, какие описаны выше, чтобы поддерживать pH в интервале от 3 до 8, предпочтительно от 4 до 7, более предпочтительно от 5 до 6,

воду в полном содержании больше или равном 65 вес.%, предпочтительно от 65 до 90 вес.%, более предпочтительно от 70 до 90 вес.%, еще более предпочтительно от 75 до 85 вес.%, от полного веса композиции.

Согласно одной версии этого варианта осуществления, композиция не содержит жировых веществ, ПАВа, комплексообразующего агента и/или антиоксиданта.

Композиции согласно этим особенно предпочтительным вариантам осуществления особенно эффективны при лечении эритромелалгии и периферической невропатической боли, в частности, периферической невропатической боли, вызванной химиотерапией.

Композиции согласно этому варианту осуществления являются особенно стабильными. Эти композиции были подвергнуты исследованиям стабильности в условиях температуры окружающей среды (25°C) и в ускоренных условиях (40°C) в течение 6 месяцев. Из этих исследований следует, что указанные композиции не изменились ни визуально, ни химически (количественный анализ активного вещества и продуктов разложения).

Одна предпочтительная композиция согласно изобретению подвергалась также принудительному разложению в условиях сильной кислотности, сильной щелочности, тепла, света и в окислительных условиях. Наблюдаемые продукты разложения оставались в пределах допустимых пороговых значений.

Объектом изобретения является также вышеописанная композиция согласно изобретению для ее применения в качестве лекарственного средства.

Объектом изобретения является также вышеописанная композиция согласно изобретению для ее местного применения в лечении невропатических болей, предпочтительно для ее местного применения при лечении периферических невропатических болей, более предпочтительно для ее местного применения для лечения периферических невропатических болей после химиотерапии, постгерпетических невропатических болей, диабетических невропатических болей, еще более предпочтительно для ее местного применения в лечении периферических невропатических болей после химиотерапии.

Объектом изобретения является также вышеописанная композиция согласно изобретению для ее местного применения в лечении эритромелалгии.

Изобретение относится также к композиции согласно изобретению, какая описана выше, для ее применения при лечении рака, включающем сеансы химиотерапии, при этом композиция вводится топическим путем между сеансами химиотерапии, чтобы устранить или предупредить невропатические боли, в частности, периферически, которые могут быть вызваны химиотерапией.

Изобретение относится также к композиции согласно изобретению, какая описана выше, для ее применения в целях устранения или предотвращения невропатических болей, в частности, периферических, которые могут быть вызваны химиотерапией.

Следующие ниже примеры иллюстрируют композицию согласно изобретению и преимущества этой композиции. Однако они никоим образом не ограничивают настоящее изобретение, а просто иллюстрируют его.

### Примеры

#### Пример 1.

Сравнительное исследование *ex vivo* чрескожного впитывания амитриптилина в композиции А в виде водного геля (изобретение) и в композиции В в виде крема (сравнение).

Следующий водный гель (композиция А) был приготовлен из компонентов, указанный в таблице ниже, при этом количества приведены в вес.%.

Таблица 1

композиция А (по изобретению)	количество
гидрохлорид амитриптилина	10
гидроксиэтилцеллюлоза	1
пропиленгликоль	5
PEG-7 глицерилкокоат	2
динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,1
галлат пропила	0,05
регулятор pH	до pH 5,5±0,5
вода	до 100

Композиция В (крем) содержит 10 вес.% гидрохлорида амитриптилина и 90 вес.% крема Excipial Hydrocreme®, выпускаемого фирмой Galderma, от полного веса композиции В.

Каждую из композиций А и В наносили на разные образцы кожи человека. Для каждой композиции эксперимент повторяли 3 раза с 3 образцами кожи от 3 разных доноров, т.е. всего с 9 образцами.

Образцы кожи помещали в ячейку Франца и доводили до температуры поверхности 32°C±1°C.

Композицию А или В однородно распределяли шпателем на каждом образце кожи из расчета 10 мг на ячейку, что соответствует 5 мг/см<sup>2</sup> кожи.

Образцы кожи промывали 16 ч после нанесения.

Каждый образец кожи помещали с помощью пинцета на впитывающую бумагу (дермой вниз).

Роговой слой удаляли с помощью липкой ленты.

После удаления рогового слоя образец перфорировали. Затем с дермы удаляли эпидермис. Каждый из образцов помещали в отдельную склянку.

Затем проводили экстракцию на разных образцах.

Их профиль проникновения показал свою клиническую эффективность при исследовании, описанном в цитированной выше статье Rossignol et al.

Результаты этих экстракций сведены ниже в таблице.

Таблица 2

	Композиция А (изобретение)	Композиция В (сравнительная)
Концентрация амитриптилина, оставшегося на поверхности кожи - роговой слой (мг)	2,4±1,5	3,3±1,6
Концентрация амитриптилина в эпидермисе (мг)	3,6±2,6	4,1±2,5
Концентрация амитриптилина в дерме (мг)	5,2±2,5	4,4±2,2
Концентрация амитриптилина в жидкости-рецепторе (кровоток)	0,15±0,08	0,13±0,13
Биодоступность (мг/см <sup>2</sup> кожи)	9,0 ±4,8	8,7±4,0

Было также отмечено, что системное прохождение амитриптилина составляло менее 0,1% от введенной дозы. Из этого следует, что системное прохождение амитриптилина пренебрежимо мало.

Отметим, что водный гель А согласно изобретению имеет удовлетворительный профиль проникновения амитриптилина в кожу, близкий к профилю проникновения амитриптилина в кожу, полученному со сравнительным кремом В.

Отметим также, что полученная биодоступность композиции А и полученная биодоступность композиции В близки.

Пример 2.

Другая фармацевтическая композиция согласно изобретению в виде водного геля (композиция А') была приготовлена из компонентов, указанных в таблице ниже, при этом количества выражены в вес.%.

Таблица 3

Композиция А' (изобретение)	Количество
гидрохлорид амитриптилина	15
гидроксиэтилцеллюлоза	1
пропиленгликоль	5
метилпарабён	0,1
регулятор рН	до рН 5,5±0,5
вода	до 100

Было обнаружено, что водный гель А' согласно изобретению имеет удовлетворительные профиль проникновения амитриптилина в кожу и биодоступность амитриптилина.

Пример 3.

Исследование стабильности композиции С в виде водного геля (изобретение) и композиции В в виде крема (сравнительная).

Следующий водный гель (композиция С) был приготовлен из компонентов, указанных в таблице ниже, при этом количества выражены в вес.%.

Таблица 4

Композиция С (изобретение)	Количество
гидрохлорид амитриптилина	10
гидроксиэтилцеллюлоза	1
пропиленгликоль	5
PEG-7 глицерилкокоат	2
регулятор рН (NaOH, раствор 1н)	до рН 5,5±0,5
вода	до 100

Композиция В (крем) содержит 10 вес.% гидрохлорида амитриптилина и 90 вес.% крем Eucerin Hydrocreme®, выпускаемого фирмой Galderma, от полного веса композиции В.

Каждую из композиций В и С помещали в печь при температуре 40°C.

Затем визуально оценивали стабильность композиций во времени (в момент T<sub>0</sub>, момент введения в печь, в T<sub>24ч</sub>, через 24 ч после введения в печь, и в T<sub>3мес</sub>, через 3 месяца после введения в печь).

Результаты сведены в таблице ниже.

Таблица 5

Композиции	Внешний вид		
	в T <sub>0</sub>	в T <sub>24ч</sub>	в T <sub>3мес</sub>
Композиция В (сравнение)	белая непрозрачная эмульсия масло в воде	наблюдалось расслоение фаз. Верхняя масляная фаза белая и непрозрачная. Нижняя водная фаза прозрачная	н.д.
Композиция С (изобретение)	бесцветный просвечивающий гель	просвечивающий гель	просвечивающий гель

Никакого синерезиса для композиции С в виде водного геля согласно изобретению через 3 месяца при 40°C не наблюдалось.

Отметим также, что расслоение фаз сравнительной композиции В в виде эмульсии "масло в воде" наблюдался уже по истечении 24 ч при 40°C.

Кроме того, проводили также полное исследование стабильности композиции С согласно изобретению в течение 6 месяцев при 40°C.

Результаты сведены ниже в табл. 6 и 7.

Таблица 6

опыты	спецификации	результаты			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1мес</sub>	T <sub>3мес</sub>	T <sub>6мес</sub>
внешний вид	бесцветный просвечивающий гель				
pH	4,5-6,0	5,5	5,6	5,5	5,3
вязкость	450-1500 мПа·с	1039 мПа·с	883 мПа·с	765 мПа·с	756 мПа·с
содержание амитриптилина HCl	95,0-105,0 мг/г	102,7 мг/г	99,9 мг/г	99,6 мг/г	100,6 мг/г

Таблица 7

продукты распада амитриптилина HCl	спецификации	результаты			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1мес</sub>	T <sub>3мес</sub>	T <sub>6мес</sub>
циклобензапри н	≤ 0,1%	< предела обнаружения	< предела обнаружения	< предела обнаружения	< предела обнаружения
дибензосуберо н	≤ 0,1%	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
неизвестные примеси	указывается, если ≤0,1%, нет <0,2%	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	неизвестная примесь 1 RRT 0,38 мин - <0,1%; неизвестная примесь 2
					RRT 0,45 мин - < 0,1%
Примеси, всего	≤ 1%	н.д.	н.д.	н.д.	<0,1%

\*RRT: относительная продолжительность удержания (relative retention time).

Никакого синерезиса для композиции С в виде водного геля согласно изобретению через 6 месяцев при 40°C не наблюдалось.

Ни в одном из проведенных опытов не наблюдалось также никаких серьезных изменений.

Таким образом, можно отметить хорошую физико-химическую стабильность композиций в форме водного геля согласно изобретению.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде водного геля для местного применения, содержащая:

(i) по меньшей мере, амитриптилин и/или одну из его фармацевтически приемлемых солей, причем общее содержание амитриптилина и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 20 вес.% от общего веса композиции, и

(ii) воду.

2. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что общее содержание амитриптилина

и/или одной из его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 15 вес.% от полного веса композиции.

3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один целлюлозный полимер, причем по меньшей мере один целлюлозный полимер предпочтительно не содержит в своей структуре боковой жирной цепи  $C_{10}$ - $C_{30}$ .

4. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что присутствующий или присутствующие целлюлозные полимеры имеют средний молекулярный вес в интервале от 5000 до 1500000, предпочтительно от 50000 до 800000, более предпочтительно от 400000 до 800000.

5. Композиция по любому из пп.3 или 4, отличающаяся тем, что целлюлозный полимер или полимеры выбраны из простых эфиров целлюлозы, предпочтительно из неионных простых эфиров целлюлозы, более предпочтительно из: (а) ( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как метилцеллюлозы и этилцеллюлозы; (б) (поли)гидроксид( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы; (с) смешанных целлюлоз (поли)гидроксид( $C_1$ - $C_4$ )алкил-( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлоз, таких как гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксидэтилметилцеллюлозы, гидроксипропилэтилцеллюлозы, гидроксидэтилэтилцеллюлозы и гидроксидбутилметилцеллюлозы, а также (д) их смесей; еще более предпочтительно композиция содержит по меньшей мере одну (поли)гидроксид( $C_1$ - $C_4$ )алкилцеллюлозу, такую как гидроксиметилцеллюлозы, гидроксидэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы; и еще лучше композиция содержит, по меньшей мере, гидроксидэтилцеллюлозу.

6. Композиция по любому из пп.3, 4 или 5, отличающаяся тем, что общее содержание целлюлозных полимеров составляет от 0,1 до 10 вес.%, предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 2,5 вес.%, от полного веса композиции.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один полиол  $C_2$ - $C_8$ .

8. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что полиол или полиолы  $C_2$ - $C_8$  выбраны из полиолов  $C_3$ - $C_6$ , этиленгликоля и их смесей; предпочтительно из пропиленгликоля, 1,3-пропандиола, 1,3-бутиленгликоля, пентан-1,2-диола, дипропиленгликоля, гексиленгликоля, пентиленгликоля, глицерина, этиленгликоля и смеси этих соединений; более предпочтительно композиция содержит, по меньшей мере, пропиленгликоль.

9. Композиция по любому из пп.7 или 8, отличающаяся тем, что общее содержание полиолов  $C_2$ - $C_8$  составляет от 0,1 до 15 вес.%, предпочтительно от 0,5 до 10 вес.%, еще более предпочтительно от 1 до 6 вес.% и еще лучше от 3 до 6 вес.% от общего веса композиции.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что вязкость при температуре 20°C и атмосферном давлении составляет от 400 до 2500 мПа·с, предпочтительно от 900 до 2000 мПа·с и более предпочтительно от 1000 до 1500 мПа·с.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она не включает комплексообразующего агента и/или антиоксиданта.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что pH составляет от 3 до 8, предпочтительно от 4 до 7, более предпочтительно от 5 до 6.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержание воды больше или равно 65 вес.%, предпочтительно составляет от 65 до 90 вес.%, более предпочтительно от 70 до 90 вес.%, еще более предпочтительно от 75 до 85 вес.% от общего веса композиции.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она не содержит жировых веществ.

15. Местное применение композиции по любому из предыдущих пунктов в качестве лекарственного средства для лечения невропатической боли.

16. Местное применение композиции по любому из пп.1-14 для лечения периферической невропатической боли после химиотерапии, невропатической боли, вызванной герпесом, диабетической невропатической боли.

17. Местное применение композиции по п.16 для лечения периферической невропатической боли после химиотерапии.

18. Местное применение композиции по любому из пп.1-14 при лечении рака, включающего сеансы химиотерапии, при этом композицию вводят топически между сеансами химиотерапии для устранения или предотвращения невропатических болей, которые вызваны химиотерапией.

19. Местное применение композиции по любому из пп.1-14 для лечения эритромелалгии.

