

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490129 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.03

(51) Int. Cl. A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/197 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.27

---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 202110742036.7

(32) 2021.07.01

(33) CN

(86) PCT/CN2022/101423

(87) WO 2023/274117 2023.01.05

(71) Заявитель:

НЬЮРОДОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Ли Фулун, Чжан Чжэнпин, Фан Фан,  
Ян Вэйдун, Чэнь Жун, Ян Шибao (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к композиции (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и рилузола. Композиция имеет широкую перспективу применения при изготовлении лекарственного средства для лечения нейропатической боли.

A1

202490129

202490129

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-580307EA/061

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет китайской патентной заявки № 202110742036.7, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 1 июля 2021 г. и озаглавленной «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ», которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

## **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0002] Настоящее изобретение относится к области фармации и касается композиции (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты и рилузола и ее применения при производстве лекарственного средства для лечения нейропатической боли

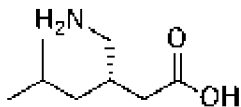
## **ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0003] Нейропатическая боль (НП) представляет собой боль, вызванную повреждением или заболеванием соматосенсорной системы, которая делится на периферическую невропатическую боль и центральную невропатическую боль. В клинической практике чаще встречается периферическая нейропатическая боль. Исследование, проведенное в Европе, показывает, что уровень распространенности нейропатической боли среди населения в целом достигает 8,0%. Нейропатическая боль является не отдельным заболеванием, а синдромом, обусловленным различными заболеваниями и травмами, который проявляется рядом симптомов и признаков, серьезно влияющих на качество жизни пациентов. Постгерпетическая невралгия и диабетическая периферическая нейропатия являются двумя наиболее распространенными типами нейропатической боли. Хроническая боль не только влияет на сон, работу и жизнедеятельность пациентов, но также увеличивает частоту аффективных расстройств, таких как депрессия, тревога и тому подобное. Некоторые исследования показывают, что показатель качества жизни пациентов с постгерпетической невралгией составляет лишь 1/2 от показателя нормальной популяции. Лекарств для лечения нейропатической боли не хватает. В настоящее время в клинической практике для лечения нейропатической боли в основном используются регуляторы кальциевых каналов, антидепрессанты и местные анестетики. Однако из-за сложности патогенеза нейропатической боли эффективность существующих методов лечения неудовлетворительна, и у значительной части пациентов не удается получить адекватное купирование боли.

[0004] В клинической практике (S)-3-аминометил-5-метилгексановая кислота (прегабалин) может использоваться для лечения периферической нейропатической боли у взрослых, включая диабетическую периферическую невралгию, фибромиалгию и постгерпетическую невралгию, и рекомендована во многих международных руководствах в качестве средства первой линии для лечения нейропатической боли. Считается, что механизм действия прегабалина регулирует субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов  $\alpha 2\delta$  и снижает высвобождение глутаминовой кислоты, норадреналина и вещества Р. Прегабалин может вызывать головокружение, сонливость и другие побочные реакции,

что в некоторой степени ограничивает его применение у пациентов. клиническая практика.

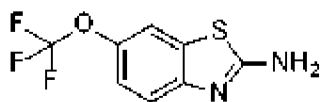
**[0005]** Структурная формула (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты (прегабалина) следующая:



молекулярная формула  $C_8H_{17}NO_2$ , и молекулярная масса 159,23.

**[0006]** Рилузол (химическое название: 2-амино-6-трифторметилбензотиазол) представляет собой лекарственное средство, разработанное компанией Sanofi для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS). Он был одобрен для продажи FDA США и ЕМА в 1996 году и играет очень важную роль в продлении периода выживания, облегчении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с ALS. Считается, что механизм его действия связан с ингибированием высвобождения глутаминовой кислоты, стабилизацией инактивированного состояния потенциал-зависимого натриевого канала и вмешательством во внутриклеточные события после связывания нейромедиатора с рецептором возбуждающих аминокислот. Рилузол обладает широким спектром фармакологического действия, включая регуляцию глутаминовой кислоты и ее транспортера, антидепрессивное, анксиолитическое, противосудорожное, анальгезирующее и нейропротекторное действие.

**[0007]** Структурная формула рилузола следующая:



молекулярная формула  $C_8H_5F_3N_2OS$ , и молекулярная масса 234,20.

**[0008]** Следует отметить, что даже два разных средства с одинаковым фармакодинамическим эффектом применяются в комбинации, эффективность комбинированного применения очень сложна и непредсказуема и может привести к явлениям синергизма, дополнения и даже антагонизма средств. Поэтому специалистам в данной области техники трудно сделать простой вывод о том, что рилузол может усиливать анальгетический эффект прегабалина на основании факта анальгетического действия рилузола, если не получены необходимые экспериментальные данные.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0009]** Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-3-аминометил-5-метилгексановую кислоту и рилузол, которая при использовании дает неожиданный синергический эффект и может усиливать терапевтический эффект сопротивления нейропатической боли.

**[0010]** Настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для лечения нейропатической боли. Фармацевтическая композиция содержит (S)-3-аминометил-5-метилгексановую кислоту

или ее фармацевтически приемлемую соль и рилузол или его фармацевтически приемлемую соль.

[0011] В композиции массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 50:1 до 1:20 в форме свободной кислоты или основания.

[0012] Предпочтительно, массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20:1 до 1:10 в форме свободной кислоты или основания.

[0013] Предпочтительно, массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

[0014] Предпочтительно, массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 10:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

[0015] Предпочтительно, массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 6:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

[0016] Предпочтительно, массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 3:1 до 1:2 в форме свободной кислоты или основания.

[0017] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть использована для приготовления лекарственного средства для лечения невропатической боли, где невропатическая боль, предпочтительно, представляет собой периферическую невропатическую боль.

[0018] Более предпочтительно, периферическая невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невропатическую боль и диабетическую периферическую невропатию.

#### **Положительный эффект:**

[0019] Результаты фармакодинамических экспериментов на животных показывают, что фармацевтическая композиция, содержащая (S)-3-аминометил-5-метилгексановую кислоту и рилузол, предусмотренная настоящим изобретением, может оказывать синергический эффект и усиливать терапевтический эффект сопротивления периферической невропатической боли.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

[0020] Варианты осуществления настоящего изобретения будут ясно и полностью

описаны ниже вместе с примерами настоящего изобретения. Очевидно, что описанные примеры являются лишь частью вариантов осуществления настоящего изобретения, а не всеми вариантами осуществления. На основании примеров настоящего изобретения все другие варианты осуществления изобретения, созданные специалистами в данной области техники без каких-либо изобретательских усилий, попадают в объем охраны настоящего изобретения.

### **Пример 1 Исследование 1 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

#### 1 Материалы и методы

##### 1.1 Экспериментальные животные

**[0021]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

##### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

| <b>Название лекарственного агента</b> | <b>производитель</b>                          | <b>номер партии</b> |
|---------------------------------------|---|---------------------|
| прегабалин                            | Adamas Reagent, Ltd                           | P1472904            |
| рилузол                               | Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., LTD | F1502089            |

##### 1.3 Экспериментальные методы

##### 1.3.1 Подготовка животной модели нейропатической боли

**[0022]** В этом эксперименте была принята модель нейропатической боли, вызванной отдельной перевязкой спинномозгового нерва L5 (SNL). Животных наркотизировали 7% раствором хлоралгидрата (дозировка 420 мг/кг, внутрибрюшинное введение) и фиксировали конечности крыс в положении лежа. Крыс помещали под препаровальный микроскоп, стригли спину, затем обтирали и дезинфицировали спиртом. С правой стороны спинного отдела позвоночника был сделан разрез длиной около 2-3 см, и обнажены два спинномозговых нерва L4 и L5, спинномозговой нерв L5 был слегка перевязан плетеной леской 6-0, чтобы избежать повреждения смежных спинномозговых нервов. На разрезы спины экспериментальных животных накладывали двухслойный шов, дезинфицировали йодоформом, затем экспериментальных животных аккуратно помещали в кормовую клетку, предоставляя им свободный доступ к передвижению, приему пищи и питья.

##### 1.3.2 Метод определения механического болевого порога

**[0023]** Механический порог отмены (MWT) у всех экспериментальных животных измеряли с помощью механической иглы с автоматической стимуляцией. Подопытных животных помещали в прозрачный плексигласовый ящик с железной сеткой на дне и после акклиматизации в течение 30 минут стимулировали мышцы задних конечностей экспериментальных животных стимулируемой иглой с равномерной скоростью, и регистрировали порог реакции, когда крысы быстро втягивали или встряхивали лапами (как MWT), что представляло собой механический болевой порог у животных.

##### 1.3.3 Измерение и расчет базового порога боли животных

**[0024]** Базовый порог механической боли каждого экспериментального животного измеряли в течение 2 дней после моделирования, и базовый порог механической боли экспериментальных животных представлял собой среднее значение двух значений.

#### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0025]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на семь групп, а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (25 мг/кг), группу, получающую прегабалин (0,5 мг/кг), группу, получающую рилузол (10 мг/кг), группу, получающую рилузол (0,5 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 50:1 (25 мг/кг прегабалина+0,5 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:20 (0,5 мг/кг прегабалина+10 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутривентриально, а контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 11-12 животных.

**[0026]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители измеряли порог механической боли у животных через 0,5 и 3 часа после введения.

#### 1.5 Анализ синергии состава

**[0027]** Согласно формуле Jin Zhengjun  $q = E(a+b) / (Ea + Eb - Ea \times Eb)$  оценивали, обладают ли прегабалин и рилузол в композиции синергическим эффектом. В формуле  $E(a+b)$  представляет собой степень улучшения состава двух средств, а  $Ea$  и  $Eb$  представляют собой скорости улучшения средства А (прегабалин) и средства В (рилузол), вводимых отдельно, соответственно.  $E = (\text{болевой порог после значения модели администрирования}) / (\text{значение базовой модели ценности})$ . Если значение  $q$  находится в пределах 0,85-1,15, это означает, что комбинация двух средств является просто аддитивной; если значение  $q$  больше 1,15, это означает, что комбинация двух средств оказывает синергический эффект; если значение  $q$  меньше 0,85, это означает, что комбинация двух средств оказывает антагонистическое действие.

#### 1.6 Статистические данные

**[0028]** Экспериментальные данные выражаются в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка (среднее значение  $\pm$  SEM). Для анализа различий между группами использовали однофакторный ANOVA, сравнение между группами проверяли методом LSD, и  $P < 0,05$  определяли как значительную разницу.

## 2 Результаты

**[0029]** Результаты эксперимента показаны в таблице 1. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, прегабалин (25 мг/кг), рилузол (10 мг/кг), композиция

(50:1) и композиция (1:20) могут значительно повышать порог механической боли у животных через 0,5 часа после введения ( $P=0,0463$ ,  $P<0,0001$ ,  $P=0,0458$ ,  $P<0,0001$ ). Все вышеперечисленные группы также могут значительно повышать механический болевой порог у животных через 3 часа после введения ( $P<0,0001$ ,  $P=0,0004$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ). Результаты расчета синергизма показали, что значения  $q$  композиции (50:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составили 1,073 и 0,919, соответственно, а значения  $q$  композиции (1:20) через 0,5 часа и через 3 часа после введения составили 0,909 и 0,998, соответственно.

Таблица 1 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                    | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения |
|---|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|
| модельная контрольная группа              | 11              | 27,04±1,25        | 13,72±0,29         | 14,26±0,71                                  | 14,10±0,99                                |
| группа, получающая прегабалин (25 мг/кг)  | 11              | 29,68±1,34        | 14,41±0,54         | 17,41±0,58*                                 | 24,65±0,34*****                           |
| группа, получающая прегабалин (0,5 мг/кг) | 11              | 29,31±1,21        | 14,35±0,76         | 15,48±1,27                                  | 15,54±1,15                                |
| группа, получающая рилузол (10 мг/кг)     | 12              | 28,02±1,11        | 13,73±0,35         | 21,56±1,24*****                             | 19,87±0,92***                             |
| группа, получающая рилузол (0,5 мг/кг)    | 12              | 28,75±1,21        | 13,27±0,44         | 14,25±0,90                                  | 14,04±0,91                                |
| группа, получающая композицию (50:1)      | 12              | 27,42±1,07        | 13,71±0,38         | 17,35±1,35*                                 | 23,15±1,35*****                           |
| группа, получающая композицию (1:20)      | 12              | 29,28±1,16        | 13,95±0,87         | 22,06±1,11*****                             | 21,22±1,46*****                           |

[0030] Данные были выражены как среднее значение± SEM, \*P<0,05, \*\*\*P<0,001, \*\*\*\*P<0,0001, по сравнению с модельной контрольной группой.



## **Пример 2 Исследование 2 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

### 1 Материалы и методы

#### 1.1 Экспериментальные животные

**[0031]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

#### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

**[0032]** Прегабалин и рилузол были такими же, как в примере 1.

#### 1.3 Экспериментальные методы

**[0033]** Подготовка животной модели нейропатической боли, способ измерения механического болевого порога и измерение и расчет базового порога боли животных были такими же, как в примере 1.

#### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0034]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на семь групп, а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (20 мг/кг), группу, получающую прегабалин (1 мг/кг), группу, получающую рилузол (10 мг/кг), группу, получающую рилузол (1 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 20:1 (20 мг/кг прегабалина+1 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:10 (1 мг/кг прегабалина+10 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутривентриально, а контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 12 животных.

**[0035]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители измеряли порог механической боли у животных через 0,5 и 3 часа после введения.

#### 1.5 Анализ синергии состава

**[0036]** Анализ синергизма композиции был таким же, как в примере 1.

#### 1.6 Статистические данные

**[0037]** Статистические данные были такими же, как в примере 1.

### 2 Результаты

**[0038]** Результаты эксперимента показаны в таблице 2. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, прегабалин (20 мг/кг), рилузол (10 мг/кг), композиция (20:1) и композиция (1:10) могут все достоверно повышать механический болевой порог у животных через 0,5 ч после введения ( $P=0.0278$ ,  $P<0,0001$ ,  $P=0.0483$ ,  $P<0,0001$ ). Все вышеперечисленные группы также могут значительно повышать механический болевой порог у животных через 3 часа после введения ( $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ).

Результаты расчета синергии показали, что значения  $q$  композиции (20:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,216 и 1,181, соответственно, и значения  $q$  композиции (1:10) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,206 и 1,213, соответственно. Это показало, что как композиция (20:1), так и композиция (1:10) имели синергический эффект через 0,5 часа и 3 часа после введения.

Таблица 2 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                   | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|
| модельная контрольная группа             | 12              | 27,46±1,11        | 13,74±0,66         | 13,91±0,68                                  | 14,24±0,87                                |
| группа, получающая прегабалин (20 мг/кг) | 12              | 29,27±1,18        | 14,52±0,71         | 17,04±0,54*                                 | 24,76±0,73****                            |
| группа, получающая прегабалин (1 мг/кг)  | 12              | 29,38±1,09        | 14,26±0,68         | 15,57±1,04                                  | 15,68±1,32                                |
| группа, получающая рилузол (10 мг/кг)    | 12              | 28,23±1,17        | 14,05±0,57         | 21,79±1,33****                              | 20,63±1,12****                            |
| группа, получающая рилузол (1 мг/кг)     | 12              | 28,47±1,23        | 13,63±0,61         | 14,08±0,92                                  | 14,01±0,99                                |
| группа, получающая композицию (20:1)     | 12              | 27,74±1,31        | 13,26±0,62         | 16,71±1,21*                                 | 25,27±1,29****                            |
| группа, получающая композицию (1:10)     | 12              | 29,02±1,37        | 13,42±0,47         | 24,43±0,95****                              | 23,15±1,12****                            |

[0039] Данные были выражены как среднее значение± SEM, \*P<0,05, \*\*\*\*P<0,0001, по сравнению с модельной контрольной группой.

### **Пример 3 Исследование 3 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

#### 1 Материалы и методы

##### 1.1 Экспериментальные животные

**[0040]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

##### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

**[0041]** Прегабалин и рилузол были такими же, как в примере 1.

##### 1.3 Экспериментальные методы

**[0042]** Подготовка животной модели нейропатической боли, способ измерения механического болевого порога и измерение и расчет базового порога боли животных были такими же, как в примере 1.

##### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0043]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на девять групп, а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (30 мг/кг), группу, получающую прегабалин (18 мг/кг), группу, получающую прегабалин (3 мг/кг), группу, получающую рилузол (12 мг/кг), группу, получающую рилузол (3 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 10:1 (30 мг/кг прегабалина+3 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:4 (3 мг/кг прегабалина+12 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 6:1 (18 мг/кг прегабалина+3 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутривенно, а контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 10-12 животных.

**[0044]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители измеряли порог механической боли у животных через 0,5 и 3 часа после введения.

##### 1.5 Анализ синергии состава

**[0045]** Анализ синергизма композиции был таким же, как в примере 1.

##### 1.6 Статистические данные

**[0046]** Статистические данные были такими же, как в примере 1.

#### 2 Результаты

**[0047]** Результаты эксперимента показаны в таблице 3. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, прегабалин (30 мг/кг), рилузол (12 мг/кг), композиция (10:1), композиция (1:4) и композиция (6:1) могут значительно повысить механический болевой порог у животных через 0,5 ч после введения ( $P=0.0111$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,

$P < 0,0001$ ,  $P = 0,003$ ). Прегабалин (30 мг/кг), прегабалин (18 мг/кг), рилузол (12 мг/кг), композиция (10:1), композиция (1:4) и композиция (6:1), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных через 3 ч после введения ( $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ). Результаты расчета синергии показали, что значения  $q$  композиции (10:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,273 и 1,182, соответственно, значения  $q$  композиции (1:4) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,210 и 1,211, соответственно, и значения  $q$  композиции (6:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,222 и 1,269, соответственно. Это показало, что все, композиция (10:1), композиция (1:4) и композиция (6:1), имели синергический эффект через 0,5 часа и 3 часа после введения.

Таблица 3 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                   | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|
| модельная контрольная группа             | 10              | 29,32±1,26        | 14,27±0,38         | 14,21±0,44                                  | 14,57±0,73                                |
| группа, получающая прегабалин (30 мг/кг) | 11              | 28,87±1,52        | 14,89±0,64         | 18,05±0,73*                                 | 26,13±0,91****                            |
| группа, получающая прегабалин (18 мг/кг) | 11              | 29,28±1,44        | 14,16±0,87         | 16,36±1,35                                  | 23,92±1,30****                            |
| группа, получающая прегабалин (3 мг/кг)  | 11              | 29,22±1,42        | 14,12±0,49         | 15,19±1,31                                  | 16,75±1,14                                |
| группа, получающая рилузол (12 мг/кг)    | 12              | 28,35±1,29        | 14,36±0,61         | 22,54±1,33****                              | 21,69±1,12****                            |
| группа, получающая рилузол (3 мг/кг)     | 12              | 28,47±1,23        | 13,23±0,81         | 15,48±0,92                                  | 15,16±1,31                                |
| группа, получающая композицию (10:1)     | 12              | 28,78±1,17        | 13,73±0,84         | 20,25±1,12****                              | 28,47±1,38****                            |
| группа, получающая композицию (1:4)      | 12              | 29,73±1,47        | 13,16±0,64         | 25,47±0,75****                              | 25,34±1,34****                            |
| группа, получающая композицию (6:1)      | 12              | 29,37±1,44        | 13,29±0,86         | 18,63±0,48**                                | 27,38±1,24****                            |

**[0048]** Данные были выражены как среднее значение± SEM, \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*\*P<0,0001, по сравнению с модельной контрольной группой.

## **Пример 4 Исследование 4 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

### 1 Материалы и методы

#### 1.1 Экспериментальные животные

**[0049]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

#### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

**[0050]** Прегабалин и рилузол были такими же, как в примере 1.

#### 1.3 Экспериментальные методы

**[0051]** Подготовка животной модели нейропатической боли, способ измерения механического болевого порога и измерение и расчет базового порога боли животных были такими же, как в примере 1.

#### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0052]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на одиннадцать групп а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (18 мг/кг), группу, получающую прегабалин (9 мг/кг), группу, получающую прегабалин (3 мг/кг), группу, получающую рилузол (12 мг/кг), группу, получающую рилузол (6 мг/кг), группу, получающую рилузол (3 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 6:1 (18 мг/кг прегабалина+3 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 3:1 (9 мг/кг прегабалина+3 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:4 (3 мг/кг прегабалина+12 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:2 (3 мг/кг прегабалина+6 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутривентриально, и модельной контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 10 животных.

**[0053]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители измеряли порог механической боли у животных через 0,5 и 3 часа после введения.

#### 1.5 Анализ синергии состава

**[0054]** Анализ синергизма композиции был таким же, как в примере 1.

#### 1.6 Статистические данные

**[0055]** Статистические данные были такими же, как в примере 1.

### 2 Результаты

**[0056]** Результаты эксперимента показаны в таблице 4. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, рилузол (12 мг/кг), рилузол (6 мг/кг), композиция (6:1),

композиция (3:1), композиция (1:4) и композиция (1:2) могут все достоверно повышать механический болевой порог у животных через 0,5 ч после введения ( $P < 0,0001$ ,  $P = 0,0031$ ,  $P = 0,0033$ ,  $P = 0,0123$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ). Прегабалин (18 мг/кг), прегабалин (9 мг/кг), рилузол (12 мг/кг), рилузол (6 мг/кг), композиция (6:1), композиция (3:1), композиция (1:4) и композиция (1:2), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных через 3 ч после введения ( $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P = 0,0427$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ). Результаты расчета синергии показали, что значения  $q$  композиции (6:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1.250 и 1.248 соответственно, значения  $q$  композиции (3:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,389 и 1,391, соответственно, значения  $q$  композиции (1:4) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,235 и 1,294, соответственно, и значения  $q$  композиции (1:2) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,320 и 1,384, соответственно. Это показало, что все, композиция (6:1), композиция (3:1), композиция (1:4) и композиция (1:2), имели синергический эффект через 0,5 часа и 3 часа после введения.



Таблица 4 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                   | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|
| модельная контрольная группа             | 10              | 30,07±1,33        | 14,91±0,57         | 14,69±0,72                                  | 14,38±0,83                                |
| группа, получающая прегабалин (18 мг/кг) | 10              | 29,44±1,26        | 14,32±0,85         | 16,26±0,74                                  | 24,54±0,56****                            |
| группа, получающая прегабалин (9 мг/кг)  | 10              | 29,36±1,15        | 14,26±0,83         | 15,03±1,21                                  | 21,13±1,13****                            |
| группа, получающая прегабалин (3 мг/кг)  | 10              | 29,14±1,23        | 14,43±0,47         | 15,24±0,95                                  | 16,96±1,22                                |
| группа, получающая рилузол (12 мг/кг)    | 10              | 28,35±1,29        | 14,36±0,61         | 22,54±1,33****                              | 21,69±1,12****                            |
| группа, получающая рилузол (6 мг/кг)     | 10              | 28,83±1,27        | 13,32±1,13         | 18,47±0,37**                                | 17,47±0,73*                               |
| группа, получающая рилузол (3 мг/кг)     | 10              | 27,91±1,37        | 13,02±1,06         | 15,43±0,69                                  | 15,03±0,79                                |
| группа, получающая композицию (6:1)      | 10              | 28,63±1,18        | 13,28±0,83         | 18,45±1,22**                                | 27,07±1,38****                            |
| группа, получающая композицию (3:1)      | 10              | 29,73±1,47        | 13,16±0,64         | 17,87±0,74*                                 | 25,34±1,34****                            |
| группа, получающая композицию (1:4)      | 10              | 29,73±1,44        | 13,29±0,86         | 25,63±0,56****                              | 26,18±1,25****                            |
| группа, получающая композицию (1:2)      | 10              | 28,28±1,24        | 13,24±0,49         | 20,56±0,63****                              | 21,43±1,01****                            |

[0057] Данные были выражены как среднее значение±SEM, \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*\*P<0,0001 по сравнению с модельной контрольной группой.

## **Пример 5 Исследование 5 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

### 1 Материалы и методы

#### 1.1 Экспериментальные животные

**[0058]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

#### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

**[0059]** Прегабалин и рилузол были такими же, как в примере 1.

#### 1.3 Экспериментальные методы

**[0060]** Подготовка животной модели нейропатической боли, способ измерения механического болевого порога и измерение и расчет базового порога боли животных были такими же, как в примере 1.

#### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0061]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на девять групп, а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (9 мг/кг), группу, получающую прегабалин (6 мг/кг), группу, получающую прегабалин (3 мг/кг), группу, получающую рилузол (6 мг/кг), группу, получающую рилузол (3 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 3:1 (9 мг/кг прегабалина+3 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:2 (3 мг/кг прегабалина+6 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:1 (6 мг/кг прегабалина+6 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутривентриально, а контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 10-11 животных.

**[0062]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители измеряли порог механической боли у животных через 0,5 и 3 часа после введения.

#### 1.5 Анализ синергии состава

**[0063]** Анализ синергизма композиции был таким же, как в примере 1.

#### 1.6 Статистические данные

**[0064]** Статистические данные были такими же, как в примере 1.

### 2 Результаты

**[0065]** Результаты эксперимента показаны в таблице 5. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, рилузол (6 мг/кг), композиция (3:1), композиция (1:2) и композиция (1:1) могут все достоверно повышать механический болевой порог у животных через 0,5 часа после введения ( $P=0,0011$ ,  $P=0,0006$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ).

Прегабалин (9 мг/кг), прегабалин (6 мг/кг), рилузол (6 мг/кг), композиция (3:1), композиция (1:2) и композиция (1:1), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных через 3 ч после введения ( $P < 0,0001$ ,  $P = 0,0015$ ,  $P = 0,0315$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ ). Результаты расчета синергии показали, что значения  $q$  композиции (3:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,362 и 1,384, соответственно, значения  $q$  композиции (1:2) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,330 и 1,361, соответственно, и значения  $q$  композиции (1:1) через 0,5 часа и 3 часа после введения составляли 1,453 и 1,501, соответственно. Это показало, что все, композиция (3:1), композиция (1:2) и композиция (1:1), имели синергический эффект через 0,5 часа и 3 часа после введения.

Таблица 5 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                  | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения |
|---|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|
| модельная контрольная группа            | 10              | 28,87±1,25        | 13,38±0,96         | 13,83±0,99                                  | 14,04±0,85                                |
| группа, получающая прегабалин (9 мг/кг) | 10              | 29,56±1,42        | 14,29±1,17         | 15,78±0,83                                  | 21,66±0,79****                            |
| группа, получающая прегабалин (6 мг/кг) | 10              | 29,20±1,25        | 14,36±0,41         | 15,24±1,15                                  | 19,15±1,21**                              |
| группа, получающая прегабалин (3 мг/кг) | 10              | 29,68±1,46        | 14,25±0,24         | 15,35±0,57                                  | 16,73±1,15                                |
| группа, получающая рилузол (6 мг/кг)    | 10              | 28,36±0,89        | 13,24±1,24         | 18,21±0,47**                                | 17,45±0,46*                               |
| группа, получающая рилузол (3 мг/кг)    | 10              | 27,63±1,28        | 13,35±1,41         | 15,35±0,58                                  | 14,98±0,84                                |
| группа, получающая композицию (3:1)     | 11              | 28,36±0,98        | 13,97±0,60         | 18,36±1,35***                               | 24,76±1,27****                            |
| композиция (1:2) группа                 | 11              | 29,25±1,74        | 13,42±0,53         | 21,35±0,85****                              | 21,92±1,35****                            |
| группа, получающая композицию (1:1)     | 11              | 28,92±1,03        | 13,68±0,49         | 21,84±0,86****                              | 25,38±1,31****                            |

**[0066]** Данные были выражены как среднее значение±SEM, \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001, \*\*\*\*P<0,0001, по сравнению с модельной контрольной группой.

## **Пример 6 Исследование 6 фармакодинамического эффекта композиции прегабалина и рилузола на нейропатическую боль**

### 1 Материалы и методы

#### 1.1 Экспериментальные животные

**[0067]** Крысы Sprague-Dawley(SD), самцы, степень SPF, массой 150-200 г.

#### 1.2 Лекарственные агенты, подлежащие исследованию

**[0068]** Прегабалин и рилузол были такими же, как в примере 1.

#### 1.3 Экспериментальные методы

**[0069]** Подготовка животной модели нейропатической боли, способ измерения механического болевого порога и измерение и расчет базового порога боли животных были такими же, как в примере 1.

#### 1.4 Группирование животных и экспериментальный процесс

**[0070]** Экспериментальные модельные животные были случайным образом разделены на одиннадцать групп а именно модельную контрольную группу, группу, получающую прегабалин (30 мг/кг), группу, получающую прегабалин (20 мг/кг), группу, получающую прегабалин (6 мг/кг), группу, получающую рилузол (10 мг/кг), группу, получающую рилузол (7,5 мг/кг), группу, получающую рилузол (6 мг/кг), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 1:1 (6 мг/кг прегабалина+6 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 2:1 (20 мг/кг прегабалина+10 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 3:1 (30 мг/кг прегабалина+10 мг/кг рилузола), группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 4:1 (30 мг/кг прегабалина+7,5 мг/кг рилузола), и группу, получающую композицию с соотношением прегабалина к рилузолу 5:1 (30 мг/кг прегабалина+6 мг/кг рилузола). Прегабалин и рилузол вводили внутрибрюшинно, а контрольной группе вводили соответствующий чистый растворитель. В каждой группе было по 8-10 животных.

**[0071]** Модель L5-SNL готовили путем отбора крыс SD с соответствующим весом, и измерение послеоперационного порога механической боли начинали по меньшей мере через 7 дней после моделирования. После операции для всех последующих испытаний эффективности отбирали животных со значительно более низким болевым порогом правой задней конечности по сравнению с болевым порогом противоположной задней конечности. Экспериментальным модельным животным вводили соответствующие лекарственные агенты или растворители и порог механической боли у животных измеряли через 0,5 часа, 3 часа, 6 часов и 8 часов после введения.

#### 1.5 Анализ синергии состава

**[0072]** Согласно формуле Jin Zhengjuna  $q = E(a+b) / (Ea + Eb - Ea \times Eb)$ , оценивали, обладают ли прегабалин и рилузол в композиции синергическим эффектом в момент времени  $E_{max}$  (3 часа) после введения. В формуле  $E(a+b)$  представляет собой степень улучшения комбинации двух средств, а  $Ea$  и  $Eb$  представляют собой степень улучшения лекарственного агента А (прегабалин) и лекарственного агента В (рилузол), вводимых

отдельно, соответственно.  $E = (\text{болевой порог после введения-модельное значение}) / (\text{основное значение-модельное значение})$ . Если значение  $q$  находится в пределах 0,85-1,15, это означает, что комбинация двух средств является просто аддитивной; если значение  $q$  больше 1,15, это означает, что комбинация двух средств оказывает синергический эффект; если значение  $q$  меньше 0,85, это означает, что комбинация двух средств оказывает антагонистическое действие.

**[0073]** Программное обеспечение CompuSyn использовали для анализа того, имели ли общая эффективность прегабалина и рилузола в композиции синергический эффект в течение 0-8 часов после введения. Формула для расчета степени улучшения в группе средства выглядела следующим образом:  $(AUC_{0-8h} \text{-модельное значение} * 8h) / (\text{основное значение} * 8h \text{-модельное значение} * 8h)$ . Индекс комбинации (CI) каждой группы композиций рассчитывали с помощью программного обеспечения. Если  $CI < 1$ , это означает, что комбинация двух средств оказывает синергический эффект, если  $CI = 1$ , то это означает, что комбинация двух средств просто аддитивна, а если  $CI > 1$ , то означает, что комбинация двух средств имеет антагонистический эффект.

#### 1.6 Статистические данные

**[0074]** Статистические данные были такими же, как в примере 1.

#### 2 Результаты

**[0075]** Результаты эксперимента показаны в таблице 6. По сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель, прегабалин (30 мг/кг), рилузол (10 мг/кг), рилузол (7,5 мг/кг), рилузол (6 мг/кг), а композиция с соотношением прегабалина к рилузолу 1:1, а композиция с соотношением прегабалина к рилузолу 2:1, а композиция с соотношением прегабалина к рилузолу 3:1, а композиция с соотношением прегабалина к рилузолу 4:1, и а композиция с соотношением прегабалина к рилузолу 5:1 могут все достоверно повышать механический болевой порог у животных через 0,5 часа после введения ( $P=0,018$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ). Прегабалин (30 мг/кг), прегабалин (20 мг/кг), прегабалин (6 мг/кг), рилузол (10 мг/кг), композиция (1:1), композиция (2:1), композиция (3:1), композиция (4:1) и композиция (5:1), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных через 3 ч после введения ( $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P=0,0008$ ,  $P=0,023$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ). Прегабалин (30 мг/кг), прегабалин (20 мг/кг), прегабалин (6 мг/кг), композиция (1:1), композиция (2:1), композиция (3:1), композиция (4:1) и композиция (5:1), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных at 6h после введения ( $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P=0,0007$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ). Прегабалин (30 мг/кг), прегабалин (20 мг/кг), прегабалин (6 мг/кг), композиция (1:1), композиция (2:1), композиция (3:1), композиция (4:1) и композиция (5:1), все могут значительно увеличивать механический болевой порог у животных at 8h после введения ( $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P=0,0008$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ,  $P<0,0001$ ). Согласно формуле Jin Zhengjuna был рассчитан синергизм, и результаты показали, что значение  $q$  композиции (1:1) через 3 часа после введения составляло 1,296, значение  $q$

композиции (2:1) через 3 часа после введения составляло 1,258, значение  $q$  композиции (3:1) через 3 часа после введения составляло 1,266, значение  $q$  композиции (4:1) через 3 часа после введения составляло 1,319 и значение  $q$  композиции (5:1) через 3 часа после введения было 1,264. Это показало, что все, композиция (1:1), композиция (2:1), композиция (3:1), композиция (4:1) и композиция (5:1), имели синергический эффект через 3 ч после введения. Программный анализ CompuSyn показал, что значение CI AUC композиции (1:1) после введения составило 0,634, значение CI AUC композиции (2:1) после введения составило 0,364, значение CI AUC композиции (3:1) после введения составляло 0,349, значение CI AUC композиции (4:1) после введения составляло 0,328, а значение CI AUC композиции (5:1) после введения составляло 0,349. Это показало, что все, композиция (1:1), композиция (2:1), композиция (3:1), композиция (4:1) и композиция (5:1), имели синергетические эффекты в пределах 0-8 часов после введения.

Таблица 6 Механический болевой порог у животных в каждой группе (единица: г)

| Группа                                   | кол-во животных | основное значение | модельное значение | болевой порог через 0,5 часа после введения | болевой порог через 3 часа после введения | болевой порог через 6 часов после введения | болевой порог через 8 часов после введения |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|---|---|--|--|
| модельная контрольная группа             | 8               | 28,46±1,05        | 13,66±0,82         | 13,78±0,94                                  | 13,24±0,79                                | 13,86±0,93                                 | 14,08±1,11                                 |
| группа, получающая прегабалин (30 мг/кг) | 8               | 29,27±1,18        | 14,26±0,97         | 18,65±1,24*                                 | 24,88±0,96*****                           | 23,89±0,84*****                            | 21,83±1,07*****                            |
| группа, получающая прегабалин (20 мг/кг) | 8               | 29,10±1,17        | 14,82±0,69         | 17,53±1,33                                  | 23,52±1,21*****                           | 22,35±1,14*****                            | 20,74±1,09*****                            |
| группа, получающая прегабалин (6 мг/кг)  | 8               | 27,88±1,02        | 13,72±0,85         | 17,39±1,26                                  | 19,62±1,13***                             | 19,49±1,10***                              | 19,26±0,94***                              |
| группа, получающая рилузол (10 мг/кг)    | 9               | 28,58±0,99        | 14,74±1,08         | 24,45±1,01*****                             | 17,89±1,16*                               | 17,46±1,23                                 | 16,93±1,15                                 |



|   |    |            |            |                |                |                |                |
|---|----|------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| группа,<br>получающая<br>рилузол (7,5<br>мг/кг) | 9  | 29,16±0,84 | 14,85±1,03 | 23,93±1,24**** | 16,44±1,07     | 16,52±1,06     | 15,49±1,18     |
| группа,<br>получающая<br>рилузол (6<br>мг/кг)   | 9  | 27,87±1,08 | 13,40±0,68 | 22,96±0,83**** | 15,74±0,93     | 15,08±0,77     | 14,95±0,81     |
| группа,<br>получающая<br>композицию<br>(1:1)    | 8  | 28,94±1,17 | 14,72±0,88 | 21,93±0,96**** | 24,14±1,17**** | 22,97±0,85**** | 21,29±0,92**** |
| группа,<br>получающая<br>композицию<br>(2:1)    | 8  | 29,48±1,08 | 15,23±1,24 | 25,94±1,19**** | 27,75±1,04**** | 26,89±1,20**** | 25,27±0,79**** |
| группа,<br>получающая<br>композицию<br>(3:1)    | 9  | 29,40±1,03 | 14,71±1,05 | 25,28±1,14**** | 29,11±1,09**** | 25,99±1,13**** | 24,49±1,08**** |
| группа,<br>получающая                           | 10 | 28,50±1,12 | 15,20±0,84 | 23,75±0,86**** | 28,18±0,95**** | 24,53±1,09**** | 23,64±1,05**** |

|  |   |            |            |                |                |                |                |
|--|---|------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| композицию<br>(4:1)                          |   |            |            |                |                |                |                |
| группа,<br>получающая<br>композицию<br>(5:1) | 9 | 27,98±1,04 | 14,14±0,70 | 22,32±1,11**** | 27,34±1,18**** | 22,68±1,04**** | 22,59±1,02**** |

**[0076]** Данные были выражены как среднее значение $\pm$ SEM, \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*P<0,001, \*\*\*P<0,0001, по сравнению с модельной контрольной группой.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция для приготовления лекарственного средства для лечения нейропатической боли, где композиция содержит (S)-3-аминометил-5-метилгексановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и рилузол или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 50:1 до 1:20 в форме свободной кислоты или основания.

3. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20:1 до 1:10 в форме свободной кислоты или основания.

4. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

5. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 10:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

6. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 6:1 до 1:4 в форме свободной кислоты или основания.

7. Композиция по п.1, где массовое соотношение (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к рилузолу или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 3:1 до 1:2 в форме свободной кислоты или основания.

8. Применение композиции по любому из пп.1-7 при изготовлении лекарственного средства для лечения нейропатической боли.

9. Применение по п.8, где невропатическая боль представляет собой периферическую невропатическую боль.

10. Применение по п.9, где периферическая невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невралгию.

11. Применение по п.9, где периферическая невропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую невропатию.

По доверенности