

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491715** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.17**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.12.30**

(51) Int. Cl. *A61K 31/381* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 9/107* (2006.01)  
*C07D 333/20* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДУЛОКСЕТИН ИЛИ ЕГО СОЛЬ И КАПСАИЦИН**

---

(31) **202141062105**

(32) **2021.12.31**

(33) **IN**

(86) **PCT/IN2022/051146**

(87) **WO 2023/126979 2023.07.06**

(71) Заявитель:  
**ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ  
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Шарма Випин, Мандапалли Правин  
Кумар, Сетти Могаллапалли ЛВ,  
Чудхури Ануп Авиджит (IN)**

(74) Представитель:

**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин. Настоящее изобретение более конкретно относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин, для лечения и/или купирования невропатической боли. Также предоставлены способы приготовления такой композиции.

**202491715**  
**A1**

**202491715**

**A1**

## КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДУЛОКСЕТИН ИЛИ ЕГО СОЛЬ И КАПСАИЦИН

### Перекрестная ссылка

Данная заявка испрашивает приоритет по индийской патентной заявке № 202141062105, поданной 31 декабря 2021 г.

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин. Настоящее изобретение более конкретно относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин, для лечения и/или купирования невропатической боли. Также предоставлены способы приготовления таких композиций.

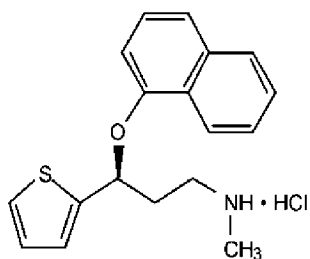
### Уровень техники изобретения

Невропатическая боль является результатом прямого повреждения или заболевания нервной системы, в частности соматосенсорной системы. Этот тип боли включает диабетическую невропатическую боль, которая составляет 30% невропатических болей, постгерпетическую невралгию и невралгию тройничного нерва.

Текущая схема лечения невропатической боли включает пероральные препараты, такие как габапентин, прегабалин, топирамат, карбамазепин, ламотриджин, амитриптилин, нортриптилин венлафаксин или дулоксетин, местные препараты капсаицина или лидокаина. Однако пероральные препараты вызывают серьезные побочные эффекты при длительном использовании, а текущие местные препараты связаны с эффектами жжения, покалывания или раздражения.

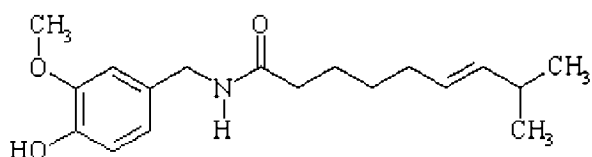
Существует потребность в композициях для лечения невропатической боли, которые имеют меньше побочных эффектов и меньше эффектов жжения, покалывания или раздражения.

Дулоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, дулоксетин гидрохлорид, является селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI). Он является мощным ингибитором обратного захвата нейронального серотонина и норадреналина и одобрен USFDA как капсулы для приема внутрь с замедленным высвобождением Cymbalta® для лечения большого депрессивного расстройства (БДР), генерализованного тревожного расстройства (ГТР), диабетической периферической невропатической боли (ДПНП), фибромиалгии (ФМ) и хронической мышечно-скелетной боли. Структурная формула дулоксетина гидрохлорида:



Клинически назначаемый пероральный дулоксетина гидрохлорид имеет ограниченную терапевтическую эффективность с точки зрения непереносимых побочных эффектов, таких как печеночная недостаточность, почечная недостаточность, увеличение веса, анорексия, усталость, сухость во рту и т.д. и плохое восстановление нервов. Более того, пероральный прием демонстрирует низкую биодоступность ( $\approx 50\%$ ) из-за метаболизма первого прохода. Следовательно, альтернативная доставка, особенно местные системы доставки, были бы более предпочтительными, поскольку они доставляют эффективное количество препарата непосредственно в кровоток через кожу и, таким образом, избегают системных побочных эффектов.

Капсаицин является синтетическим эквивалентом природного соединения, обнаруженного в перце чили. Капсаицин является агонистом транзиторного рецепторного потенциала ваниллоидного рецептора 1 (TRPV1), который представляет собой комплекс ионных каналов и рецепторов, экспрессируемый на ноцицептивных нервных волокнах кожи, и одобрен как местная система Qutenza® в Соединенных Штатах и как крем Axsain® 0,075% мас./мас. в Великобритании для лечения нейропатической боли, связанной с постгерпетической невралгией (ПГН), и нейропатической боли, связанной с диабетической периферической нейропатией (ДПН) стоп. Структурная формула капсаицина:



Капсаицин ассоциируется с ощущением жжения/покалывания как известным побочным эффектом у большинства пациентов (50%-66%), что приводит к раннему прекращению приема или недостаточной дозировке, что приводит к субоптимальной эффективности.

Существует неудовлетворенная потребность в препарате для местного применения, который устраняет или существенно облегчает начальную жгучую боль, вызванную капсаицином, наблюдаемую при приеме, с противовоспалительными свойствами, тем самым делая препарат переносимым при длительном приеме.

Кроме того, нет лекарственного продукта/композиции, включающей комбинацию

дулоксетина и капсаицина, которая доступна или о которой сообщалось. Более того, не существует такой комбинированной композиции, которая подходит для местного применения. Зная проблемы стабильности, связанные с дулоксетином, сложно объединить оба препарата в одной композиции. Таким образом, также существует потребность в разработке стабильной композиции дулоксетина и капсаицина для местного применения

#### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении представлены новые фармацевтические композиции, содержащие дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин, которые являются стабильными, не раздражающими, легко проникающими и обладают эстетическими свойствами, такими как меньшая липкость/жирность, запах, текстура и т.д., улучшенной комплаентностью пациента и подходят для местного применения для лечения и/или купирования боли, связанной с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией и другой невропатической болью, и, кроме того, уменьшают жжение, связанное с местным применением капсаицина.

Авторы изобретения неожиданно и непредвиденно обнаружили, что дулоксетин в сочетании с капсаицином в местной лекарственной форме обеспечивает синергетический терапевтический эффект при лечении невропатической боли.

Соответственно, настоящее изобретение раскрывает стабильные местные фармацевтические композиции, содержащие синергетическую комбинацию дулоксетина или его фармацевтически приемлемых солей и капсаицина, для лечения и/или купирования боли, связанной с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией и другой невропатической болью. Также представлены способы приготовления таких композиций.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим:

- a) дулоксетин или фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композициям с фиксированной дозой, содержащим:

- c) дулоксетин или фармацевтически приемлемую соль,
- d) капсаицин и
- e) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям для местного применения, содержащим:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,

b) капсаицин и

c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к стабильным композициям для местного применения, содержащим:

a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,

b) капсаицин и

c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям для местного применения, содержащим дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин, которые являются стабильными, нераздражающими, легко проникающими, без ощущения жжения и с эстетическими свойствами, такими как меньшая липкость/жирность, запах, текстура и т.д., с улучшенной комплаентностью пациента и, кроме того, уменьшают ощущение жжения, связанное с местным применением капсаицина.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям для местного применения, содержащим дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли, и капсаицин, которые уменьшают ощущение жжения, связанное с местным применением капсаицина.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению композиций для местного применения, содержащих дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли, и капсаицин, для лечения и/или купирования боли, связанной с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией и другой невропатической болью.

Краткое описание фигур:

Фиг. 1 - тест на облизывание лапы — продаваемый капсаицин (Axsain®).

Фиг. 2 - тест на облизывание лапы — продаваемый капсаицин (Axsain®) и пероральный дулоксетин.

Фиг. 3 - тест на облизывание лапы — пример 1a.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин. Настоящее изобретение более конкретно относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей дулоксетин или его фармацевтически приемлемые соли и капсаицин, для лечения и/или купирования боли. Также предоставлены способы приготовления таких композиций.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим

композициям, содержащим:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям с фиксированной дозой, содержащим:

- f) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- g) капсаицин и
- h) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям для местного применения, содержащим:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин и
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к стабильным композициям для местного применения, содержащим:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин и
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В настоящем описании термин «местное применение» используется в его общепринятом смысле для обозначения доставки местного лекарственного средства или фармакологически активного агента к коже или слизистой оболочке, как, например, при лечении различных кожных заболеваний. Местное введение, в отличие от трансдермального введения, в первую очередь обеспечивает местный, а не системный эффект.

Термин «композиция» предназначен для охвата комбинации, включающей один или несколько активных ингредиентов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, которые полезны при приготовлении фармацевтических композиций, как правило, безопасны, нетоксичны и приемлемы для ветеринарного применения, а также для фармацевтического или косметического применения у людей. Термин включает как одно, так и более одного такого вспомогательного вещества. Композиция для местного применения, согласно настоящему описанию, может быть в форме лосьонов, жидкостей, кремов, геля, мазей, линиментов, спрея и т.д., которые подходят для местного введения.

Термин «около» используется для обеспечения гибкости конечной точки числового диапазона, обеспечивая, что заданное значение может быть «немного выше» или

«немного ниже» конечной точки. В настоящем описании термин «около» означает небольшое изменение указанного значения, предпочтительно в пределах 10 процентов от указанного значения. Тем не менее, термин «около» может означать более высокую толерантность к изменению в зависимости, например, от используемой экспериментальной методики. Указанные изменения конкретного значения понятны специалисту и находятся в контексте настоящей заявки.

Композиции для местного применения в настоящем описании включают дулоксетин или фармацевтически приемлемую соль, капсаицин и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Термин «дулоксетин», используемый в контексте настоящего описания, относится к форме свободного основания, кислотной форме, солевой форме, полиморфной кристаллической или аморфной форме, сольватам, простым эфирам, сложным эфирам и т.д. Предпочтительно дулоксетин присутствует в форме фармацевтически приемлемой соли, например, дулоксетина гидрохлорида. 20, 30 или 60 мг дулоксетина эквивалентны 22,4, 33,7 или 67,3 мг дулоксетина гидрохлорида соответственно. Количество дулоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, используемое в композиции, находится в диапазоне от около 0,01% до около 8% (мас./мас.), от около 0,1% до около 2% (мас./мас.) от общей массы композиции, например, 0,25% (мас./мас.), 0,5% (мас./мас.) или 0,75% (мас./мас.).

Термин «капсаицин», используемый в контексте настоящего описания, относится к форме свободного основания, кислотной форме, солевой форме, полиморфной кристаллической или аморфной форме, сольватам, простым эфирам, сложным эфирам и т.д. Предпочтительно капсаицин присутствует в форме основания. Количество капсаицина или его фармацевтически приемлемой соли, используемое в композиции, находится в диапазоне от около 0,025% до около 2,5% (мас./мас.), от 0,05% до 0,5% (мас./мас.), от общей массы композиции, например, 0,05% (мас./мас.), 0,075% (мас./мас.) или 0,1% (мас./мас.).

Полезные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются указанными, носители, усилители проницаемости, эмульгаторы, смягчающие вещества, увлажнители, подщелачивающие агенты, консерванты, антиоксиданты, ароматизаторы, пленкообразователи, хелатирующие агенты и буферные агенты и тому подобное, включая любые комбинации двух или более из них.

Композиции для местного применения по настоящему описанию могут содержать носитель или разбавитель или основание. Подходящие носители включают

гексиленгликоль, полиэтиленгликоль, такой как макрогол 300, макрогол 3350, воду или их смеси. Количество носителей, используемых в композиции, находится в диапазоне от около 1% до около 80% (мас./мас.) от общей массы композиции, т.е. около 50% (мас./мас.), около 60% (мас./мас.), около 70% (мас./мас.), например, 50% (мас./мас.), 60% (мас./мас.), 70% (мас./мас.).

Композиции для местного применения по настоящему описанию включают один или несколько усилителей проницаемости. Примеры усилителей проницаемости, которые полезны для приготовления композиций по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, диолы и сложные эфиры, включая пропиленгликоль; полиолы и сложные эфиры, включая полиэтиленгликоль, полиэтиленгликольмонолаурат и бутандиол; спирты, включая изопропиловый спирт; сульфоксиды, включая диметилсульфоксид и децилметилсульфоксид; простые эфиры, включая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например, Transcutol® P) и метилэтиловый эфир диэтиленгликоля; жирные кислоты, включая лауриновую кислоту, олеиновую кислоту и валериановую кислоту; сложные эфиры жирных кислот, включая изопропилмирикат, изопропилпальмитат, метилпропионат и этилолеат; азотистые соединения, включая мочевины, диметилацетамид, диметилформамид 2-пирролидон, этаноламин, метил-2-пирролидон, диэтианоламин и триэтианоламин; терпены; алканоны; органические кислоты, включая салициловую кислоту, лимонную кислоту и янтарную кислоту и любые их смеси. Усилитель проницаемости может использоваться в концентрации около 0,001-15% или около 0,05-12% или около 3-10% от общей массы композиции.

Композиции для местного применения по настоящему изобретению включают один или несколько эмульгаторов. Примеры эмульгаторов, которые полезны для приготовления композиций по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия (или лаурилэфирсульфат натрия), полисорбат 60, полисорбат 80, эмульгирующий воск, жирные кислоты с 12-18 атомами углерода, такие как ундециленовая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, цетостеариловый спирт, изостеариновая кислота, арацел, олеиновая кислота, децилолеат, гидроксидолеиновая кислота, линолевая кислота и их производные, глицерилстеарат, полигликолевые эфиры жирных кислот (C12-20), моностеарат пропиленгликоля, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитантристеарат, сорбитанмоноолеат или сорбитантриолеат или их смеси. В некоторых вариантах, эмульгирующий агент включает смесь глицерилстеарата и полиэтиленгликоль-100 стеарата (ARLACEL 165). Полезные эмульгирующие агенты также включают цетиловый



спирт, акацию, карбомеры, каррагинан, цетостеариловый спирт, церезиновый воск и любые их комбинации.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать смягчающее средство. Подходящие смягчающие вещества включают, например, стеариловый спирт, глицерина формальдегид (глицеринформаль), глицерилмоноолеат, глицерилмонорицинолеат, глицерилмоностеарат, цетиловый спирт, изопропилизоолеат, стеариновая кислота, изобутилпальмитат, изоцетилстеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадекан-2-ол, изоцетиловый спирт, цетилпальмитат, диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебацат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолиновый спирт, кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацетилированные ланолиновые спирты, вазелин, минеральное масло, триглицериды средней цепи, бутилмиристат, изостеариновая кислота, пальмитиновая кислота, изопропил линоат, лаурил лактат, миристил лактат, децил олеат, миристил миристат и их смесь. В некоторых вариантах реализации смягчающее средство включает смесь полисорбата 80, цетил ацетата, стеарил ацетата, олеил ацетата ацетилированного ланолинового спирта (Crodalan AWS).

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать увлажнитель. Примеры увлажнителей, которые полезны в контексте настоящего описания, включают, но не ограничиваются указанными, глицерин, пропиленгликоль, циклометиконы, диметиконы, сорбит, ксилит, мочевины, сахара и крахмалы, производные сахара и крахмала (например, алкоксилированная глюкоза), D-пантенол, гиалуроновую кислоту, лактамид моноэтаноламин, ацетамид моноэтаноламин, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту, мочевины и любые их смеси.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать загуститель. Подходящие загустители включают полимеры карбоновых кислот, такие как карбомеры (например, Carbopol.RTM. 954), полиакриламиды, акрилаты/винилнеодеканат кроссполимер (например, Aculyn 38), триглицериды средней цепи, натуральные камеди (например, гуар, ксантан), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), ПЭГ 6000, поливиниловый спирт и их смеси. Загуститель может зависеть от pH или не зависеть от pH.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, включают один или несколько подщелачивающих агентов. Подходящие примеры подщелачивающих агентов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются указанными, первичные, вторичные и третичные

алифатические амины, этаноламины, такие как триэтаноламин (ТЕА), диэтаноламин (DEA), моноэтаноламин (МЕА), и гидроксид щелочных металлов, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия и тому подобное. Предпочтительные подщелачивающие агенты включают триэтаноламин (троламин). Подщелачивающий агент помогает стабилизировать противогрибковый агент и прамоксин в одной композиции. Использование таких подщелачивающих агентов также помогает поддерживать рН композиции, подходящий для местного применения. рН композиций может находиться в диапазоне от около 4 до около 10, но предпочтительно находится в диапазоне от около 5 до около 8, наиболее предпочтительно находится в диапазоне от около 4,5 до около 6,5.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать один или несколько консервантов. Подходящие примеры консервантов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются указанными, алифатические или ароматические спирты; гликоли; производные парагидроксибензойной кислоты (например, парабены); витамин Е или его производные, этиловый спирт, бензиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, бензойная кислота/бензоат натрия, сорбиновая кислота, метилпарабен, пропилпарабен, хлорид бензалкония, бронопол, хлоргексидин, хлоркрезол и его производные, смесь метилизотиазолинона и феноксиэтанола (NEOLONE™ PE), феноксиэтанол, этиловый спирт, фенетиловый спирт, сорбат калия, диазолидинилмочевину, бензиловый спирт или их комбинации.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать один или несколько антиоксидантов. Антиоксидант может быть выбран из DL-альфа-токоферола, бутилгидрокситолуола (BHT), бутилгидроксианизола (BHA), аскорбилпальмитата, аскорбиновой кислоты, пропилгаллата или их смесей. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антиоксидант может быть прамоксином или любыми фармацевтически приемлемыми солями или сложными эфирами или их производными.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут включать вспомогательные вещества для снижения липкости композиции. Подходящие примеры включают, но не ограничиваются указанными, крахмал и производные, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал; ксилоза, безводную декстрозу, моногидрат декстрозы и тому подобное и их комбинации.

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут содержать дополнительные ингредиенты для улучшения композиции. Такие ингредиенты включают пленкообразователи, хелатирующие агенты и буферные агенты. Примеры таких

ингредиентов хорошо известны в данной области.

В одном варианте реализации композиции по существу не содержат воды или, альтернативно, когда содержат воду, она присутствует в меньших количествах, например, менее чем около 30% (мас./мас.), менее чем около 20% (мас./мас.), менее чем около 10% (мас./мас.), менее чем около 5% (мас./мас.).

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут представлять собой крем, гель, дисперсию, эмульсию, пену, спрей, ополаскиватель для рта, лосьон, бальзам, мазь, спрей, аэрозоль, масло, пластырь, патч или суспензию; предпочтительно фармацевтически приемлемым носителем для местного применения является мазь. Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут быть получены с помощью любого из способов и методов, известных в данной области. Авторы изобретения разработали различные методики составления рецептуры и различные виды вспомогательных веществ масляной и водной фаз, поверхностно-активных веществ и усилителей растворимости, а также эмульгаторов для создания стабильных, однородных и эстетически приемлемых композиций.

В одном из вариантов композиция для местного применения, согласно настоящему изобретению, представляет собой мазевую композицию, содержащую:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин и
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут быть изготовлены с использованием способа, включающего следующие стадии:

- i. приготовление мазевой основы
- ii. приготовление фазы лекарственного средства
- iii. смешивание фазы лекарственного средства с фазой мази при гомогенизации.

В одном из вариантов композиция для местного применения, согласно настоящему изобретению, представляет собой кремовую композицию, содержащую:

- a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль,
- b) капсаицин и
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут быть изготовлены с использованием способа, включающего следующие стадии:

- i. приготовление водной фазы
- ii. приготовление масляной фазы
- iii. эмульгирование

## iv. застывание

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, могут быть частью набора или устройства и могут быть заполнены в тубики, банки, флаконы, аэрозольные баллоны и любые другие формы упаковки, которые облегчают местное применение. Композиции предназначены для местного применения, как вручную, так и с использованием удобного аппликатора, для соблюдения пациентом режима и простоты применения. Доза, количество и частота применений могут быть определены специалистом в области лечения состояний, таким как врач, дерматолог и т.п.

Для упаковки могут использоваться ламинированные тубы. К особенностям и преимуществам ламинированных туб относятся способность сохранять гладкость, гибкость и мягкость, увеличение срока годности продукта, превосходные барьерные свойства, отличная герметичность, устойчивость к растеканию печати, контроль вскрытия с доступными уплотнениями сопла и горячее тиснение фольгой. Тубы HDPE также могут использоваться для упаковки. Примерами являются предварительно напечатанные однослойные пластиковые тубы, изготовленные из смесей LDPE/LLDPE с помощью экструзионных процессов и снабженные защелкивающимися откидными колпачками из полипропилена.

Согласно изобретению, состав для местного применения по изобретению вводят на кожу, например, на кожу человека, в дозе четыре раза в день, предпочтительно три раза в день, более предпочтительно два раза в день, более предпочтительно ежедневно, наиболее предпочтительно через день. Согласно изобретению состав для местного применения по изобретению применяют в течение периода по крайней мере одного года или дольше, предпочтительно по крайней мере одного месяца, более предпочтительно по крайней мере одной недели, наиболее предпочтительно по крайней мере одного дня, для достижения непрерывного уменьшения периферической невропатической боли или в конечном итоге полного облегчения боли.

Составы для местного применения, согласно настоящему изобретению, будут подвергнуты ускоренным и долгосрочным исследованиям стабильности.

Составы для местного применения, согласно настоящему изобретению, будут подвергнуты исследованиям *in vitro*, таким как *in vitro* тест на высвобождение (IVRT), *in vitro* тест на проникновение (IVPT) для проверки высвобождения и проникновения дулоксетина и капсаицина.

Составы для местного применения, согласно настоящему изобретению, будут подвергнуты исследованиям *in vivo* для проверки безопасности и эффективности заявленного состава и уменьшения ощущения жжения, связанного с капсаицином.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют варианты осуществления изобретения, но не должны толковаться как каким-либо образом ограничивающие его объем. Любые варианты осуществления, которые функционально эквивалентны, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к раскрытым и описанным здесь будут понятны специалистам в данной области и предназначены для включения в объем изобретения.

### Примеры

#### Пример 1. Состав мази для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 1a (% мас./мас.)	Пример 1b (% мас./мас.)
Капсаицин	0,075	0,15
Дулоксетин HCl	0,5	1,25
Полиэтиленгликоль	46	46
Кукурузный крахмал	1	1
Пропиленгликоль	25,75	23
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	16	18
Метилпарабен	0,175	0,2
Пропилпарабен	0,1	0,1
Изопропиловый спирт	10	10
Бутилированный гидрокситолуол	0,4	0,3

Способ получения:

#### I. Приготовление основы мази

- a. Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль были помещены в подходящий сосуд;
- b. Метилпарабен и пропилпарабен были добавлены при механическом перемешивании при температуре от 65 до 75°C;
- c. Кукурузный крахмал был добавлен при механическом перемешивании;
- d. Смесь была охлаждена до температуры около 30°C,

#### II. Приготовление фазы лекарственного средства

- e. Транскутол-П, капсаицин, дулоксетин HCl, изопропиловый спирт, бутилгидрокситолуол были помещены в подходящий сосуд и содержимое было перемешано для получения прозрачной фазы.

#### III. Смешивание фазы лекарственного средства с фазой мази при гомогенизации

- f. Фазу лекарственного средства добавили к фазе мази и смесь перемешивали до получения однородной мази.

#### Пример 2. Состав крема для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 2a (% мас./мас.)	Пример 2b (% мас./мас.)
Капсаицин	0,075	0,15
Дулоксетин HCl	0,75	0,25
Изопропилмирилат	10	10
Стеариловый спирт	4,5	4,5
Сорбитан моностеарат	2,75	26

Полисорбат 20 (Твин 20)	2	2
Полиоксил 20 цетостеариловый эфир	4	4
Цетиловый спирт	4,5	4,5
Пропилпарабен	0,1	0,1
Метилпарабен	0,2	0,2
Диоксид титана	2	2
Очищенная вода	q. s.	q. s.

q. s. – в достаточном количестве

Способ получения:

#### I. Приготовление водной фазы

a. Очищенную воду помещают в подходящий сосуд и добавляют к ней Полисорбат 20 при перемешивании, далее добавляют дулоксетин HCl и перемешивают до растворения;

b. Нагревают фазу до 75°C.

#### II. Приготовление масляной фазы

c. Капсаицин, изопропилмиристант, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиоксил 20 цетостериловый эфир, сорбитанмоностеарат, метилпарабен и пропилпарабен помещают в подходящий сосуд и нагревают до 75°C.

#### III. Эмульгирование

d. Масляную фазу со стадии c добавляют к водной фазе со стадии b при 75°C и гомогенизируют с помощью гомогенизатора Remi при 3000 об/мин в течение 30 мин.

#### IV. Застывание

e. Основную часть со стадии d охлаждают при перемешивании при 250 об/мин;

f. Восполняют потерю веса водой при температуре 36 - 38°C, чтобы компенсировать потери от испарения);

g. Полученную смесь перемешивают со скоростью 150 об/мин в течение 10 мин.

#### Пример 3. Состав мази для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 3a (% мас/мас)	Пример 3b (% мас/мас)
Капсаицин	0,025	2,5
Дулоксетин HCl	0,011	7,984
Белый вазелин	32	43,3
Минеральное масло	22	6,991
Полиэтиленгликоль 400	25,764	23,075
Диметилизосорбид	20	15
2-трет-бутилгидрохинон	0,2	0,15

Способ получения:

#### I. Приготовление основы мази:

a. Белый вазелин, минеральное масло и 2-трет-бутилгидрохинон смешивают и расплавляют для получения прозрачной фазы.

#### II. Приготовление фазы лекарственного средства:

b. Капсаицин и дулоксетин HCl растворяют/диспергируют в смеси растворителей диметилизосорбида и ПЭГ 400.

III. Смешивание:

c. Фазу лекарственного средства добавляют к основе мази при гомогенизации и перемешивании.

d. Смешивание продолжают при охлаждении до достижения комнатной температуры для получения однородной массы.

Пример 4. Гелевый состав для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 4a (% мас/мас)	Пример 4b (% мас/мас)	Пример 4c (% мас/мас)	Пример 4d (% мас/мас)
Капсаицин	0,025	2,5	0,025	2,5
Дулоксетин HCl	0,75	7,984	1,5	2,0
Полиэтиленгликоль 400	-	10	-	-
Полиэтиленгликоль 200	14,6	-	10	17
2-трет-бутилгидрохинон	0,3	0,3	0,3	0,2
Абсолютный спирт	20	17,5	45	-
Циклопентадеканон	-	-	-	4
Очищенная вода	60	59,266	39	62,5
Сорбитол	3	-	2	5
Диметикон	-	-	1	2
Пемулен TR 1	0,3	0,2	-	-
Гомополимер карбомера типа В	1	1,25	-	-
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	-	1,25	3

Способ получения:

I. Подготовка водной фазы

a. Очищенную воду, сорбитол и диметикон смешивают вместе.

b. Полимеры (карбомер/HEC или оба) добавляют в вихревую мешалку с последующим перемешиванием для получения однородной массы.

II. Подготовка спиртовой фазы

c. 2-трет-бутилгидрохинон, циклопентадеканон, капсаицин и дулоксетин HCl растворяют в смеси полиола и спирта.

III. Смешивание:

d. Фазу В добавляют к фазе А с последующим перемешиванием и гомогенизацией.

Пример 5. Состав спрея для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 5a (% мас/мас)	Пример 5b (% мас/мас)
Капсаицин	0,025	2,5
Дулоксетин HCl	0,05	7,5
Полиэтиленгликоль 400	10,75	12,8
2-трет-бутилгидрохинон	0,2	0,2
Абсолютный спирт	70	55
Циклопентадеканон	4	2
Очищенная вода	15	20

Способ получения:

## I. Приготовление спиртовой фазы:

a. 2-трет-бутилгидрохинон, циклопентадеканон, капсаицин и дулоксетин HCl растворяют в смеси полиола и спирта.

## II. Приготовление водной фазы:

b. Очищенную воду загружают в сосуд.

## III. Смешивание:

c. При перемешивании добавляют фазу (B) к фазе (A) с последующим перемешиванием.

## Пример 6. Состав пены для местного применения

Наименование ингредиентов	Пример 6a (% мас/мас)	Пример 6b (% мас/мас)
Капсаицин	0,025	2,5
Дулоксетин HCl	0,011	8,0
Полиэтиленгликоль 200	12,814	8,416
2-трет-бутилгидрохинон	0,15	0,1
Абсолютный спирт	60	65
Циклопентадеканон	4	2
Очищенная вода	20	10
Сорбитол	2	2
Диметикон	1	1
Изобутан	30%	25%

## Способ получения:

## I. Приготовление спиртовой фазы:

a. 2-трет-бутилгидрохинон, циклопентадеканон, диметикон, капсаицин и дулоксетин HCl растворяют в смеси полиола и спирта.

## II. Приготовление водной фазы:

b. Смешивают очищенную воду и сорбитол.

## III. Смешивание:

c. Фазу B добавляют к фазе A с последующим смешиванием.

## Пример 7. Исследование стабильности

Эксперименты по стабильности были проведены с композицией, приготовленной в соответствии с примером 1(a), для оценки степени деградации активных ингредиентов в композиции с течением времени.



Условие	pH	Вязкость (Пуаз)	Анализ капсаицина (%)	Анализ дулоксетина (%)	Анализ метилпарабена (%)	Анализ пропилпарабена (%)	Анализ ВНТ (%)	Родственные вещества дулоксетина HCl (%)	
	6,0- 9,0	4-10	90,0 до 110,0%	90,0 до 110,0%	90,0 до 110,0%	90,0 до 110,0%	90,0% до 110%	Едиичная макс. неуказанная примесь (%) @(RRT)	Общие примеси (%)
								NMT 0.5%	NMT 2.0%
Исходное	7,72	7,62	95,4	95,2	99,6	100,2	98,3	0,06 (1,38)	0,07
3М, 25/60	7,32	NP	99,4	99,8	101,1	102,6	99,6	0,07 (1,48)	0,31
3М, 40/75	7,34	NP	98,0	99,2	99,9	101,3	100,1	0,16 (1,48)	0,52
6М, 25/60	7,34	NP	99,0	97,4	98,0	98,6	100,2	0,11 (1,55)	0,41
6М, 40/75	7,29	NP	99,7	98,5	99,1	99,6	99,6	0,29 (1,55)	1,1
9М, 25/60	7,32	7.32	99,2	97,8	100,2	109,0	100,9	0,13 (1,44)	0,32
12М, 25/60	7,13	NP	99,7	99,1	100,4	101,1	99,9	0,16	0,39

Заключение: как видно из результатов, представленных в таблице выше, композиция демонстрирует приемлемую стабильность при хранении и надлежащий срок годности.

#### Пример 8. Исследование на животных

Целью исследования является оценка снижения ощущения жжения при одновременном применении дулоксетина и капсаицина по сравнению с продаваемым составом капсаицина (Axsain®).

#### Дизайн

Животные: Швейцарские мыши-альбиносы

Применение и продолжительность: местное нанесение на лапу в течение 10 дней.

Оценка поведенческих наблюдений (облизывание лапы): День 1, 4, 7 и 10; до 120 минут после введения дозы (с интервалом в 10 минут)

Оценка механической гиперчувствительности (метод фон Фрея): День 0, 1, 4, 7 и 10; в течение 30 минут (от 120 до 150 минут после введения дозы)

Количество животных в группе: 6

Группа	Состав	Доза [капсаицина + дулоксетина] на животное на участок (мкг + мкг)
1	Продаваемый капсаицин (0,075%) (Axsain®)	[30 мкг + 0 мкг]
2	Продаваемый капсаицин (0,075%) + дулоксетин 0.2мг, р.о.	[30 мкг + 0 мкг] и перорально 200 мкг
3	Capsaicin + Duloxetine (0,075% + 0,5%) (пример 1)	[30 мкг + 200 мкг] и перорально 0 мкг

\*р.о- перорально

Результаты представлены на фиг. 1–3.

Заключение: значительно меньшее ощущение жжения наблюдалось при использовании препарата для местного применения в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с продаваемым составом капсаицина (Axsain®) и комбинацией продаваемого капсаицина (Axsain®) и перорального дулоксетина.

#### Пример 9. Исследование in vivo на людях

Композиции для местного применения, согласно настоящему изобретению, будут подвергнуты различным исследованиям in vivo на людях для тестирования фармакокинетического профиля, эффективности, безопасности и переносимости.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
  - a) дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль и
  - b) капсаицин.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция подходит для местного применения.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество дулоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции находится в диапазоне от около 0,01% до около 8% (мас./мас.) от общей массы композиции.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество дулоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции находится в диапазоне от около 0,1% до около 2% (мас./мас.) от общей массы композиции.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество капсаицина в композиции находится в диапазоне от около 0,025% до около 2,5% (мас./мас.) от общей массы композиции.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество капсаицина в композиции находится в диапазоне от около 0,05% до около 0,5% (мас./мас.) от общей массы композиции.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из носителей, усилителей проницаемости, эмульгаторов, смягчающих средств, увлажнителей, подщелачивающих средств, консервантов, антиоксидантов, ароматизаторов, пленкообразователей, хелатирующих средств, буферных средств и их комбинаций.
8. Фармацевтическая композиция по п. 2, где композиция находится в форме крема, геля, дисперсии, эмульсии, суспензии, пены, спрея, лосьона, бальзама, мази, спрея, аэрозоля, масла, пластыря или патча.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция предназначена для лечения и/или купирования боли, связанной с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, и другой невропатической боли.
10. Способ лечения и/или купирования боли, связанной с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, и другой невропатической боли, путем введения фармацевтической композиции, содержащей:
  - a. дулоксетин или фармацевтически приемлемую соль и
  - b. капсаицин.

11. Способ по п. 10, где композиция подходит для местного применения.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, где количество дулоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции находится в диапазоне от около 0,01% до около 8% (мас./мас.) от общей массы композиции.

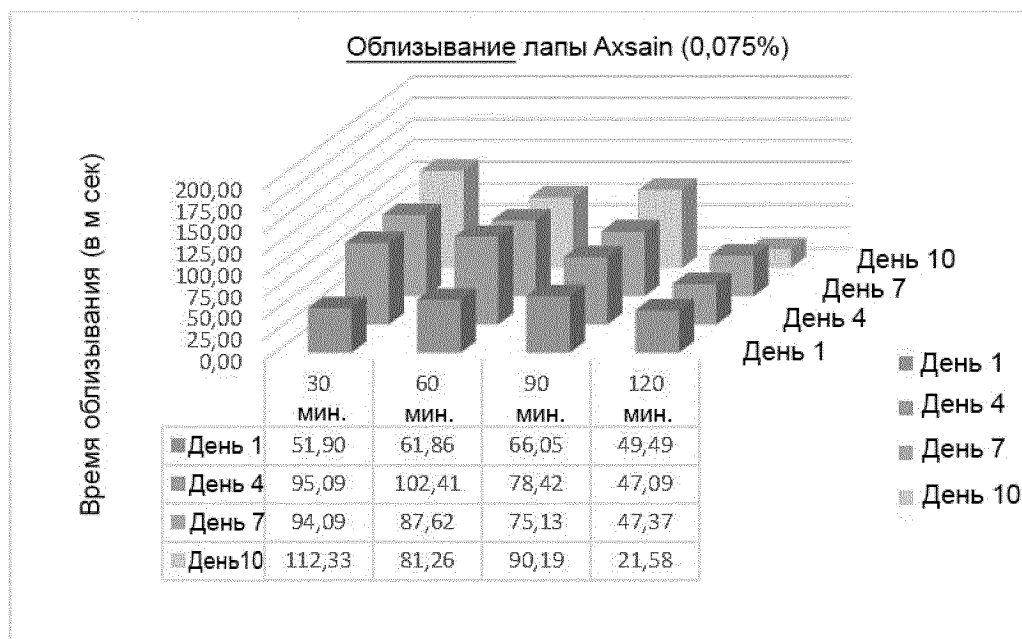
13. Способ по п. 10, где количество дулоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции находится в диапазоне от около 0,1% до около 2% (мас./мас.) от общей массы композиции.

14. Способ по п.10, где количество капсаицина в композиции находится в диапазоне от около 0,025% до около 2,5% (мас./мас.) от общей массы композиции.

15. Способ по п. 10, где количество капсаицина в композиции находится в диапазоне от около 0,05% до около 0,5% (мас./мас.) от общей массы композиции.

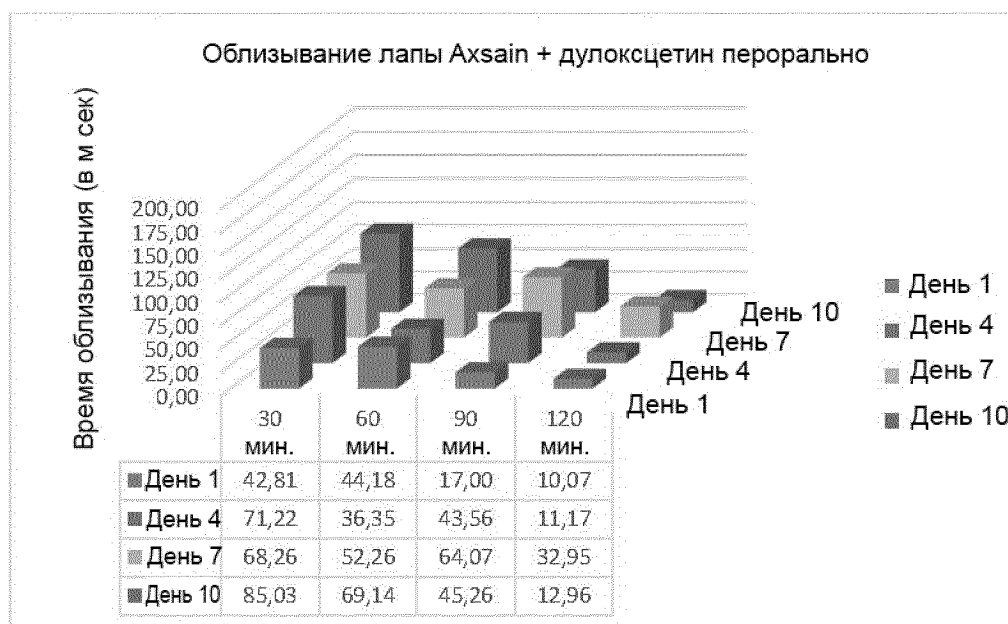
16. Способ по п. 10, где композиция находится в форме крема, геля, дисперсии, эмульсии, суспензии, пены, спрея, лосьона, бальзама, мази, спрея, аэрозоля, масла, пластыря или патча.

## Тест на облизывание лапы - Продаваемый капсаицин (Axsain ®)



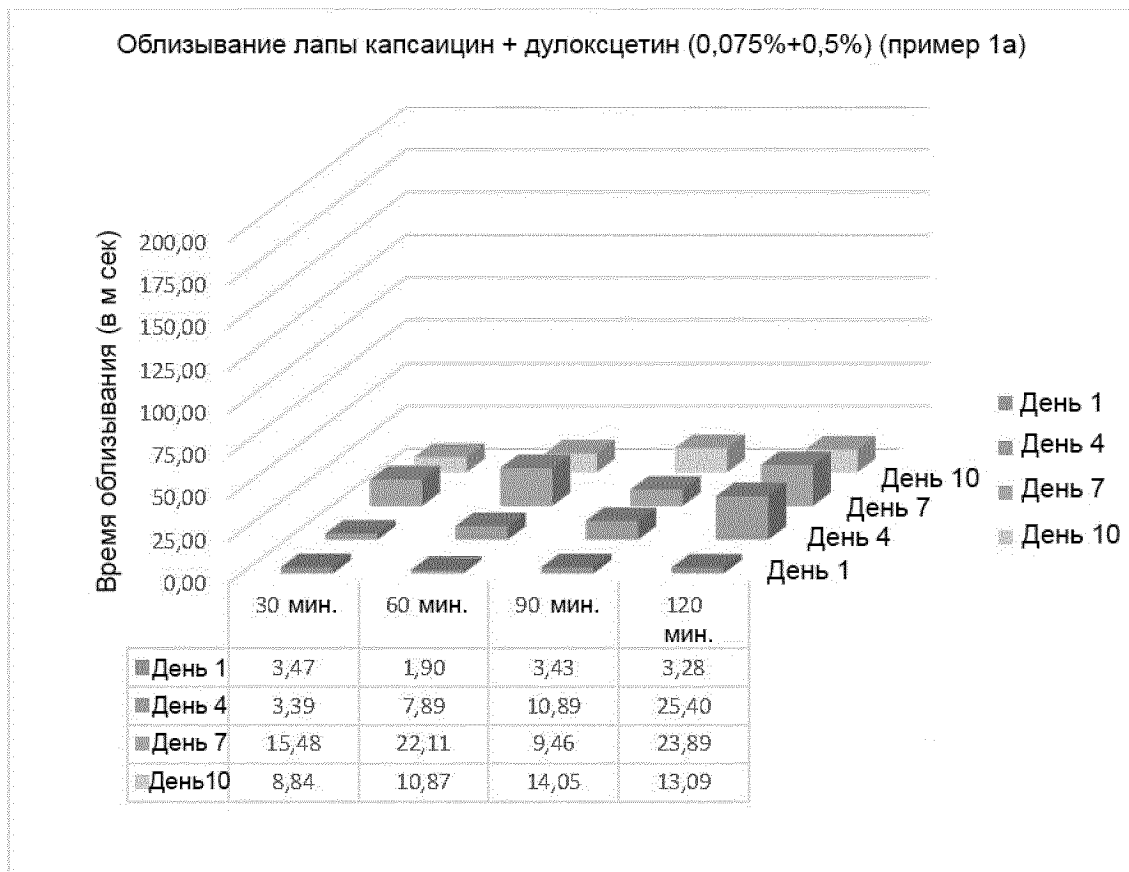
Фиг. 1

## Тест на облизывание лапы - Продаваемый капсаицин (Axsain ®)



Фиг. 2

## Тест на облизывание лапы пример 1а



Фиг. 3