



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/015 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/015 (2019.08); A61K 31/085 (2019.08); A61K 31/135 (2019.08); A61K 31/415 (2019.08); A61K 31/635 (2019.08); A61P 25/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2016125895, 15.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.10.2010

Дата регистрации:
29.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.10.2009 EP 09384004.9

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2012120087 15.10.2010

(43) Дата публикации заявки: 05.12.2018 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 29.11.2019 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПОРТИЛЬО САЛИДО, Энрике (ES),
ВИДЕЛА СЕС, Себастья (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ЭСТЕВЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, С.А. (ES)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 0051685 A1, 08.09.2000. US
2007015841 A1, 18.01.2007. US5516803 A,
14.05.1996. Осипова Н.А. Трамадол (Трамал)
в лечении острых и хронических болевых
синдромов // Русский медицинский журнал.-
2003. -N4.

(54) КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ТРАМАДОЛ И ЦЕЛЕКОКСИБ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую композицию для лечения боли, включающую комбинацию (гас)-трамадола HCl и целекоксиба в нейтральной форме, где молярное соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу в нейтральной форме составляет от 1:1 до 3:1, где

боль является термической гипералгезией в модели послеоперационной боли. Изобретение обеспечивает синергетическое действие в отношении лечения термической гипералгезии в модели послеоперационной боли. 2 з.п. ф-лы, 1 ил., 2 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/015 (2006.01)*A61K 31/085* (2006.01)*A61K 31/135* (2006.01)*A61K 31/415* (2006.01)*A61K 31/635* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/015 (2019.08); *A61K 31/085* (2019.08); *A61K 31/135* (2019.08); *A61K 31/415* (2019.08); *A61K 31/635* (2019.08); *A61P 25/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2016125895, 15.10.2010**

(24) Effective date for property rights:
15.10.2010

Registration date:
29.11.2019

Priority:

(30) Convention priority:
16.10.2009 EP 09384004.9

(62) Number and date of filing of the initial application,
from which the given application is allocated:
2012120087 15.10.2010

(43) Application published: **05.12.2018 Bull. № 34**(45) Date of publication: **29.11.2019 Bull. № 34**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**PORTILO SALIDO, Enrike (ES),
VIDELA SES, Sebastiya (ES)**

(73) Proprietor(s):

ESTEVE FARMASYUTIKALZ, S.A. (ES)

(54) **COMPOSITIONS COMPRISING TRAMADOL AND CELECOXIB FOR TREATING PAIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the pharmaceutical industry and is a pharmaceutical composition for treating pain, comprising a combination of (rac)-tramadol HCl and celecoxib in neutral form, wherein molar ratio (rac)-tramadol HCl to neutral

celecoxib ranges from 1:1 to 3:1, wherein the pain is thermal hyperalgesia in the postoperative pain model.

EFFECT: invention provides a synergetic effect on the treatment of thermal hyperalgesia in the postoperative pain model.

3 cl, 1 dwg, 2 tbl, 1 ex

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим трамадол и целекоксиб, и их применению в качестве лекарственных средств или обезболивающих, в частности для лечения боли от сильной до умеренной.

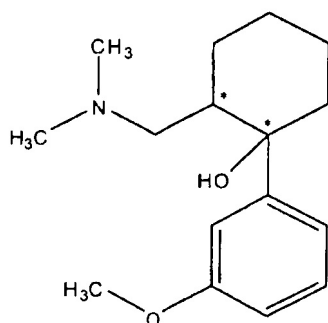
Боль представляет собой комплексный ответ, который функционально подразделяют на чувствительный, автономный, двигательный и аффективный компоненты.

Чувствительный аспект включает информацию о локализации и интенсивности стимула, тогда как адаптивный компонент может расцениваться как активация эндогенной модуляции боли и двигательное планирование реакции избегания. Аффективный компонент, вероятно, включает оценку неприятного ощущения боли и угрозы стимула, а также отрицательные эмоции, запускаемые памятью и контекстом болевого стимула.

В общем, болевое состояние может быть поделено на хроническое и острое. Хроническая боль включает невропатическую боль и хроническую воспалительную боль, например, артрит, или боль неизвестного происхождения, как фибромиалгия. Острая боль обычно следует за не-неврологическим повреждением тканей, например, повреждением тканей вследствие хирургического вмешательства или воспаления, или мигрени. Боль также может быть подразделена по различным уровням тяжести, начиная с сильной, через умеренную до легкой боли.

Существует множество лекарственных препаратов, известных как пригодные в лечении или менеджмента боли. Опиоиды часто используют в качестве обезболивающих средств при боли. Производные морфина показаны для лечения у людей боли от умеренной до острой. Обезболивающий эффект получают вследствие их действия на рецепторы морфина, предпочтительно μ -рецепторы. Среди таких производных морфина могут быть упомянуты морфин, кодеин, петидин, декстропропоксифенметадон, ленефопан.

Одним из производных морфина, которое показало очень хорошие результаты при пероральном введении и которое широко распространено на рынке, является трамадол, также доступный как физиологически приемлемая соль, особенно как хлоргидрат. Трамадол представляет собой обезболивающее лекарственное средство центрального действия, которое проявляет свои эффекты путем активации опиоидных рецепторов и увеличения нейрональной синаптической концентрации моноаминов. Трамадол, чье химическое наименование представляет собой 2-(диметиламинометил)-1-(3-метоксифенил)циклогексанол, имеет следующую формулу:



Трамадол

Указанная структура имеет два различных хиральных центра и, следовательно, молекула может существовать в различных диастереоизомерах, среди которых трамадол является цис-диастереоизомером. Энантиомеры (1R,2R), или (1S,2S), также известные как (+)-трамадол и (-)-трамадол, оба различными путями влияют на общую активность рацемического трамадола.

"(rac)" в соответствии с настоящим изобретением определяют как сокращение от

"рацемат" и, следовательно "(rac)-трамадол" или "(rac)трамадол" обозначает рацемический трамадол (цис-диастереоизомер), как описано в разделе выше.

Соответственно, "(rac)-трамадол HCl" или "(rac)трамадол HCl" определяют как соль гидрохлорид рацемического трамадола (цис-диастереоизомера), как описано выше.

Из области техники очевидно, что указанное соединение не является ни полностью опиоидоподобным, ни не-опиоидоподобным. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что трамадол является опиоидным агонистом, тогда как клинический опыт показывает, что он не имеет множества типичных побочных эффектов опиоидных агонистов, например, подавления дыхания, запора или резистентности.

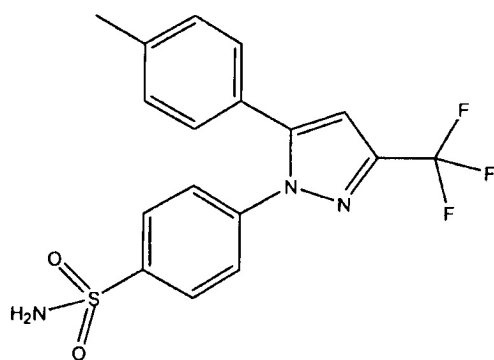
Из-за их недостатков опиоиды, используемые в качестве анальгетиков для лечения боли, нельзя давать систематически или в более высоких дозах. Эффекты опиоидов описаны у, например J. Jaffe в "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8th edition; Gilman et al.; Pergamon Press, New York, 1990, Chapter 22, pages 522-573.

Следовательно, было предложено комбинировать опиоиды с другими лекарственными средствами, которые представляют собой неопиоидные обезболивающие средства с целью снижения количества опиоидов, необходимого для получения эквивалентной степени обезболивания. Среди таких комбинаций особенный интерес представляет ассоциация трамадола с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (NSAID)) (EP-0546676).

В US 5516803 описана комбинация трамадола с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в частности, ибупрофеном, и описана комбинация трамадола HCl с нестероидными противовоспалительными средствами, такими как, например, ибупрофен, в соотношении по составу от 1:1 до 1:200, дающая синергически усиленное обезболивающее действие и уменьшение нежелательных сопутствующих симптомов.

В патенте US 6558701 описана комбинация трамадола с диклофенаком и "для лечения боли от умеренной до сильной Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует комбинацию опиоидных обезболивающих средств с нестероидными обезболивающими препаратами с целью получения более эффективного облегчения боли и, возможно, уменьшения количества обезболивающего средства, которое необходимо вводить".

Одним интересующим НПВС для комбинации с трамадолом является имеющееся на рынке лекарственное средство целекоксиб, чьим химическим наименованием является 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензолсульфонамид. Целекоксиб представляет собой противовоспалительное и обезболивающее лекарственное средство и является одним из наиболее используемых препаратов для лечения хронических скелетно-мышечных воспалительных заболеваний. Он имеет эмпирическую формулу $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.



Целекоксиб

Целекоксиб представляет собой пероральный, высокоселективный ингибитор циклооксигеназы-2 (COX-2), и показан для получения симптоматического облегчения в лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита (Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin. Ther. 1999, 21, 1497-513). Такая высокая селективность позволяет целекоксибу и другим ингибиторам COX-2 уменьшать воспаление (и боль), минимизируя нежелательные желудочно-кишечные эффекты лекарственного средства (например, язвы желудка), которые являются обычными для неселективных НПВС.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Идентифицированы две изоформы COX-1 и COX-2. COX-2 представляет собой изоформу фермента, которая индуцируется провоспалительными стимулами и предполагается как, главным образом, ответственная за синтез простагландинных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. COX-2 также вовлечена в овуляцию, имплантацию и закрытие артериального протока, регуляцию функции почек и функций центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущение боли и когнитивная функция). Она также может играть роль в заживлении язв. COX-2 идентифицирована в ткани вокруг язв желудка у людей, но ее значимость в заживлении язвы не установлена.

В WO00/51685 описана фармацевтическая композиция, включающая с одной стороны вещество трамадола, выбираемое из:

- (+)- и (-)-трамадола, рацемического трамадола, N-оксида трамадола и O-дезметилтрамадола (все из них в виде изолированных стереоизомеров или их смесей, включающих их рацематы) или в виде свободного основания или в виде соли, сольвата или полиморфа;

и с другой стороны селективного ингибитора COX-2 с целекоксибом, перечисленным среди средств, ингибирующих COX-2. Предмет заявки относится к примерной комбинации трамадола и JT-522.

Заявители обнаружили, что трамадол, особенно соль гидрохлорид (rac)-трамадола, обладающий опиоидной активностью, и целекоксиб (особенно в его нейтральной форме) могут быть скомбинированы в одной фармацевтической композиции, давая аддитивный эффект, особенно в лечении боли от сильной до умеренной, особенно боли с воспалительным элементом.

Следовательно, предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая комбинацию (rac)трамадола HCl и целекоксиба или их фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В общем, каждое отдельное действующее вещество в фармацевтической композиции по изобретению, трамадол и целекоксиб, при использовании отдельно имеет свои собственные недостатки.

Так, гидрохлорид трамадола, который часто используют перорально, имеет очень горький вкус, что часто затрудняет глотание лекарственных препаратов и снижает приверженность пациентов к лечению. Также, как указано ранее, недостатки, ассоциированные с опиоидами, – их побочные эффекты – ограничивают их применение, так что их необходимо давать в более низких дозах и часто с меньшей частотой, чем может требоваться при их использовании в качестве обезболивающих средств для лечения боли. С другой стороны хорошо известно, что целекоксиб только немного растворим в воде, и это дополнительно ограничивает его применение в фармацевтических композициях.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, включающей опиоид, как трамадол, и НПВС, как целекоксиб, имеющей уровень эффективности, сходный с таковым, достигаемым каждым активным веществом, используемым отдельно, но:

- с лучшим профилем безопасности в более высоких дозах и/или
- проявляющей синергический эффект – позволяя снизить дозу, все еще получая желаемую активность с использованием меньшего количества каждого ингредиента и, следовательно, уменьшая побочные эффекты, ассоциированные с каждым активным веществом; и/или
- обеспечивающей новый более эффективный метод для лечения острой или от сильной до умеренной боли, особенно боли с воспалительным компонентом.

Другие желаемые улучшения/преимущества новой фармацевтической композиции включают активность при заболеваниях или симптомах, являющихся или связанных с болью и ее подтипами, особенно таковых, при которых существующее лечение недостаточно, как ишиас или плечелопаточный периартрит, или боль, связанная с центральной сенсibilизацией (синдром центральной боли).

Наиболее желательно, чтобы фармацевтическая композиция совмещала более чем одно, наиболее предпочтительно все указанные преимущества.

Такая фармацевтическая композиция по изобретению обладает улучшенными свойствами при сравнении с любым из активных действующих веществ отдельно.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтической композиции по изобретению целекоксиб находится в нейтральной форме.

Так как целекоксиб является слабокислым с pK_a 11,1 его "нейтральную форму" по изобретению определяют, следовательно, как форму, в которой целекоксиб является свободным (не в форме соли), но представлен – в зависимости от pH – нейтральным или несущим нагрузку.

В еще одном варианте осуществления фармацевтической композиции по изобретению соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой соотношение по массе от около 1:1 до около 1:300 или от около 1:1 до около 300:1.

В еще одном варианте осуществления фармацевтической композиции по изобретению соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой молярное соотношение от около 1:1 до около 1:300 или от около 1:1 до около 300:1.

В еще одном варианте осуществления фармацевтической композиции по изобретению молекулярное соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой соотношение по массе от около 1:1 до около 1:30 или от около 1:1 до около 30:1.

В еще одном варианте осуществления фармацевтической композиции по изобретению молекулярное соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой молярное соотношение от около 1:1 до около 1:30 или от около 1:1 до около 30:1.

В еще одном варианте осуществления фармацевтической композиции по изобретению

молекулярное соотношение (гас)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой молярное соотношение от около 1:1 до около 1:5 или от около 1:1 до около 5:1.

Другим преимуществом является то, что ассоциация двух активных действующих веществ в одном уникальном виде, вероятно, дает лучшую фармакокинетику/фармакодинамику (PKPD), включая также лучшую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, что помогает в лечении боли.

Обе части фармацевтической композиции представляют собой хорошо известные лекарственные препараты, используемые в течение длительного времени во всем мире. Из-за терапевтического интереса в трамадоле в лечении симптомов боли и хорошо известных свойств целекоксиба в этой области медицинских показаний, дополнительным предметом настоящего изобретения является лекарственный препарат, содержащий фармацевтическую композицию, включающую (гас)-трамадол HCl и целекоксиб.

Следовательно, изобретение также относится к лекарственному средству, содержащему фармацевтическую композицию, включающую (гас)-трамадол HCl и целекоксиб, по изобретению, как описано выше и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в любой форме, подходящей для применения у людей и/или животных, предпочтительно людей, включая младенцев, детей и взрослых, и может быть получен стандартными методиками, известными специалисту в области техники. Лекарственный препарат может быть получен стандартными методиками, известными специалисту в области техники, например, из содержания "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 и "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L, Lieberman H. And Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Соответствующие описания, таким образом, включены в виде ссылки и являются частью описания. Композиция лекарственного препарата может варьироваться в зависимости от пути введения.

Лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут, например, вводиться парентерально в комбинации с обычными инъекционными жидкими носителями, такими как вода или подходящие спирты. Обычные фармацевтические вспомогательные вещества для инъекций, такие как стабилизаторы, солюбилизующие компоненты и буферные вещества, могут быть включены в такие инъекционные композиции. Указанные лекарственные препараты или фармацевтические композиции могут, например, вводиться внутримышечно, интраперитонеально или внутривенно.

Лекарственное средство или фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть рецептированы в перорально вводимых композициях, содержащих один или более физиологически совместимых носителей или вспомогательных веществ, в твердой или жидкой форме. Такие композиции могут содержать обычные ингредиенты, такие как вяжущие вещества, наполнители, смазывающие вещества и приемлемые увлажняющие средства. Композиции могут иметь любую удобную форму, такую как таблетки, пилюли, гранулы, капсулы, пастилки, водные или масляные растворы, суспензии, эмульсии или сухие порошкообразные формы, подходящие для восстановления перед применением водой или другой подходящей жидкой средой, для немедленного или регулируемого высвобождения.

Формы, состоящие из множества частиц, таких как пилюли или гранулы, могут, например, быть заполнены в капсулы, прессованы в таблетки или суспендированы в подходящей жидкости.

Подходящие композиции с контролируемым высвобождением, материалы и методы для их получения известны из предшествующей области техники, например, из содержания "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol, I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. и Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Соответствующие описания, таким образом, включены в виде ссылки и являются частью описания.

Лекарственные средства или фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут включать кишечнорастворимую оболочку, так что их растворение будет зависеть от значения pH. Из-за указанной оболочки лекарственный препарат может проходить через желудок нерастворенным, и соответствующая фармацевтическая композиция и ее компоненты высвобождаются в кишечном тракте. Предпочтительно кишечнорастворимая оболочка является растворимой при значении pH от 5 до 7,5. Подходящие материалы и методы для получения известны в предшествующей области техники.

Обычно лекарственные средства или фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать 1-60% масс. комбинации (rac)-трамадола HCl и целекоксиба, как определено в настоящем описании, и 40-99% масс. одного или более дополнительных веществ (добавок/вспомогательных веществ).

Композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно или посредством суппозиториев.

Суточная дозировка для людей и животных может варьироваться в зависимости от факторов, которые присущи соответствующим видам, или других факторов, таких как возраст, пол, масса или стадия заболевания и так далее. Суточная дозировка для людей предпочтительно находится в диапазоне от 10 до 2000 миллиграммов активного вещества для введения в один или несколько приемов в сутки.

Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтической композиции по изобретению, включающей комбинацию (rac)-трамадола HCl и целекоксиба по изобретению для применения в качестве обезболивающего средства для лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли, невропатической боли, повышенной болевой чувствительности, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую невропатию и остеоартрит; а также боли от сильной до умеренной; включая также ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит. Применение фармацевтической композиции может особенно использоваться в лечении боли с воспалительным компонентом от сильной до умеренной, как, например, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит.

Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтической композиции по изобретению, включающей комбинацию (rac)-трамадола HCl и целекоксиба по изобретению для применения в качестве обезболивающего средства для лечения боли,

предпочтительно острой боли, хронической боли (острой и хронической боли), невропатической боли, ноцицептивной боли (висцеральной и/или соматической боли), легкой и от сильной до умеренной боли, повышенной болевой чувствительности, боли, связанной с центральной сенсibilизацией, аллодинии или раковой боли, включая

5 диабетическую невропатию или диабетическую периферическую невропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, плечелопаточный периартрит или ишиас. Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтической композиции по изобретению, включающей комбинацию (rac)-

10 трамадола HCl и целекоксиба по изобретению для лечения боли, предпочтительно острой боли, или предпочтительно острой боли, хронической боли (острой и хронической боли), невропатической боли, ноцицептивной боли (висцеральной и/или соматической боли), легкой и от сильной до умеренной боли, повышенной болевой чувствительности, боли, связанной с центральной сенсibilизацией, аллодинии или раковой боли, включая

15 диабетическую невропатию или диабетическую периферическую невропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, плечелопаточный периартрит или ишиас. Следовательно, изобретение также относится к применению со-кристалла по изобретению, как описано выше, в получении

лекарственного препарата для лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли (острой и хронической боли), невропатической боли, ноцицептивной боли

20 (висцеральной и/или соматической боли), легкой и от сильной до умеренной боли, повышенной болевой чувствительности, боли, связанной с центральной сенсibilизацией, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую невропатию или диабетическую периферическую невропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, плечелопаточный периартрит или ишиас.

25 Связанный дополнительный аспект изобретения направлен на применение фармацевтической композиции по изобретению, как описано выше, в получении лекарственного препарата для лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли, невропатической боли, повышенной болевой чувствительности, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую невропатию, фибромиалгию или остеоартрит;

30 а также от сильной до умеренной боли; включая также ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит. Предпочтительно такое применение обеспечивают в форме лекарственного препарата или фармацевтической композиции по изобретению, как описано выше. Указанный лекарственный препарат может в особенности использоваться для лечения от сильной

35 до умеренной боли с воспалительным компонентом как, например, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит. Другой связанный дополнительный аспект изобретения направлен на применение фармацевтической композиции по изобретению, как описано выше, в получении лекарственного препарата для лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической

40 боли (острой и хронической боли), невропатической боли, ноцицептивной боли (висцеральной и/или соматической боли), легкой и от сильной до умеренной боли, повышенной болевой чувствительности, боли, связанной с центральной сенсibilизацией, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую невропатию или диабетическую периферическую невропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидный артрит,

45 анкилозирующий спондилит, плечелопаточный периартрит или ишиас.

Другим предметом настоящего изобретения является способ лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли, невропатической боли, повышенной болевой чувствительности, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую

невропатию, фибромиалгию или остеоартрит; а также от сильной до умеренной боли; включая также ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит, путем обеспечения пациенту, нуждающемуся в этом, достаточного количества фармацевтической композиции, включающей комбинацию (rac)-трамадола HCl и целекоксиба по изобретению, как описано выше. Указанный способ лечения может быть особенно важным для лечения боли с воспалительным компонентом от сильной до умеренной, как, например, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ишиас и плечелопаточный периартрит. Другой связанный аспект изобретения направлен на способ лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли (острой и хронической боли), невропатической боли, ноцицептивной боли (висцеральной и/или соматической боли), легкой и от сильной до умеренной боли, повышенной болевой чувствительности, боли, связанной с центральной сенсibilизацией, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую невропатию или диабетическую периферическую невропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, плечелопаточный периартрит или ишиас, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, достаточного количества фармацевтической композиции, включающей комбинацию (rac)-трамадола HCl и целекоксиба по изобретению, как описано выше.

"Боль" определяется Международной Ассоциацией по Изучению Боли (International Association for the Study of Pain (IASP)) как "неприятное чувствительное и эмоциональное ощущение, ассоциированное с реальным или потенциальным повреждением ткани, или описанное в отношении такого повреждения (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Даже если боль обычно субъективна, ее причины или синдромы могут быть классифицированы. Одной классификацией для обозначения подтипов боли является подразделение общего болевого синдрома на подтипы острой и хронической боли или – в соответствии с интенсивностью боли – на легкую, умеренную и сильную боль. В других определениях общий болевой синдром также подразделяют на "ноцицептивную" (вызванную активацией ноцицепторов), "невропатическую" (вызванную повреждением или нарушением функции нервной системы) и боль, связанную с центральной сенсibilизацией (центральный болевой синдром).

"Ишиас" или "неврит седалищного нерва" определяют в настоящем описании как группу симптомов, включающую боль, которая возникает в результате раздражения седалищного нерва или его корешков,

"Плечелопаточный периартрит" или "адгезивный капсулит" определяют в настоящем описании как симптом, где соединительная ткань, окружающая плечевой сустав или капсулу плеча как таковую, вызывает хроническую боль, становясь воспаленной и тугоподвижной.

"Анкилозирующий спондилит" или "Болезнь Бехтерева" представляет собой хронический воспалительный артрит и аутоиммунное заболевание. Он преимущественно поражает суставы позвоночника и крестцово-подвздошное сочленение в тазу, вызывая возможное сращение позвоночника.

"Боль, связанная с центральной сенсibilизацией"/ "центральный болевой синдром" определяют в рамках настоящей заявки как неврологическое состояние, вызванное повреждением или дисфункцией центральной нервной системы (ЦНС), которая включает головной мозг, ствол головного мозга и спинной мозг. Указанный синдром может, в том числе, быть вызван инсультом, рассеянным склерозом, опухолями, эпилепсией, травмой головного или спинного мозга или болезнью Паркинсона.

"Ноцицептивную боль" определяют как тип боли, вызванной активацией

ноцицепторов. Она может быть подразделена на соматическую и висцеральную боль. "Висцеральная боль" представляет собой боль, обычно имеющую происхождение от органов, тогда как "(глубокая) соматическая боль" происходит от связок, сухожилий, костей, кровеносных сосудов, фасций и мышц.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1:

А: Кривые «доза-эффект» антигипералгезических эффектов трамадола, целекоксиба и различных комбинаций гидрохлорида рацемического трамадола с целекоксибом в различных соотношениях (1:1, 1:3 и 3:1) в модели послеоперационной боли при рассечении лапы крысы.

В: Анализ изоболограмм, показывающий достоверное ($p < 0,01$) синергическое взаимодействие при термической гипералгезии. Все данные представлены как средние \pm SEM ($n=10-13$ на группу введения).

Настоящее изобретение проиллюстрировано ниже с помощью следующих примеров.

Указанные иллюстрации даны единственно в качестве примера и не ограничивают рамки изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получение составных доз гидрохлорида трамадола и целекоксиба

Комбинации гидрохлорида рацемического трамадола и целекоксиба получали в различных молярных соотношениях (rac)-трамадол HCl:целекоксиб (1:1, 1:3 и 3:1). Все лекарственные средства и комбинации растворяли в 0,5%

гидроксипропилметилцеллюлозе в дистиллированной воде и вводили в объеме 10 мл/кг крысы посредством интраперитонеального пути (и.п.). В таблице 1 перечислены

различные соотношения, полученные в различных концентрациях.

Таблица 1					
Соответствующие дозировки каждого лекарственного средства или комбинаций, вводимых интраперитонеально					
	Дозы (мг/кг)				
Трамадол	2,5	10	40		
Целекоксиб	0,625	2,5	10	40	
Соотношение 1:1	0,3130	0,625	2,5	10	40
Соотношение 1:3	2,5	10	40		
Соотношение 3:1	0,625	2,5	10	40	

Эффекты в отношении термической гипералгезии в модели послеоперационной боли у крыс

Целью настоящего исследования было оценить обезболивающую эффективность и силу композиций, включающих комбинацию трамадола/целекоксиба, особенно комбинации гидрохлорида рацемического трамадола с целекоксибом в различных молярных соотношениях (1:1, 1:3 и 3:1) в модели послеоперационной боли у крыс после рассечения лапы. Для оценки достоверности эффекта и силы исследуемых соединений проводили термическую гиперчувствительность (гипералгезию) с использованием методики подошвенного теста (Hargreaves et al., Pain 1988, 32, 77).

Дизайн эксперимента:

Животные

Самцов крыс Wistar (120-160 г, Harlan, Italy) помещали в комнату с контролируемым климатом в течение, по меньшей мере, 5 дней перед исследованием. Пища и вода были доступны по требованию до момента исследования.

Дозировки для животных

Всем крысам интраперитонеально вводили композиции, включающие комбинацию гидрохлорида рацемического трамадола и целекоксиба в различных соотношениях, растворенные в суспензии 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы в дистиллированной воде. Объем введения составил 10 мл/кг. Антигипералгезический ответ у животных

оценивали впоследствии через 60 мин после введения композиций.

Операция

Крыс обезболивали с помощью 3% изофлурана и проводили 1 см продольный разрез через кожу и фасцию на подошвенной поверхности лапы, начиная на 0,5 см от проксимального края пятки в направлении пальцев. Повреждали и поверхностные (кожа) и глубокие (мышцы) ткани и нервы. Наконец кожу лапы сшивали с помощью

наложения швов из обычного шелка (3,0).

Оценка обезболивающей активности при послеоперационной боли у крыс

Лекарственные средства исследовали через 4 часа после операции (рассечение подошвы); через 60 минут после введения продукта,

Оценка термической гиперчувствительности (гипералгезии) при послеоперационной боли у крыс

Термическую гиперчувствительность или гипералгезию оценивали путем измерения ответа на термический стимул с использованием аппарата Гаргривса (Ugo Basile подошвенный тест), который селективно повышает температуру отдельной лапы (Dirig, et al., J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Животных помещали в метакрилатные клетки указанного прибора, имеющие кристаллический пол. Период акклиматизации с клетках составил около 10 минут. Термический стимул возникал от лампы,двигающейся под кристаллическим полом, и применяемой к обеим лапам, с минимальным интервалом в 1 минуту между стимуляциями во избежание обучаемого поведения. Крыса могла свободно отдернуть лапу, когда она испытывала дискомфорт (боль), производимый теплом от лампы; затем ее выключали и записывали время запаздывания ответа отдергивания в секундах. Во избежание повреждения лапы животного, лампа автоматически выключалась через 32 секунды. Гипералгезию определяли как повышенный ответ на болевой стимул, и обезболивающий эффект тестируемого соединения отмечали как (частичное) восстановление времени задержки в сторону нормального (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031).

Анализ синергического эффекта

Синергическое взаимодействие между трамадолом и целекоксибом определяли анализом изоболограмм, как описано R. J. Tallarida, et al., Life Sci., 1989, 45, 947.

Указанная методика включает определение общего количества в смеси, которое требуется для получения специфического антигипералгезического эффекта при 50% уровне дозировки (то есть ED50 или Zt) и соответствующего общего количества, которое ожидается при простой аддитивности (ED50 add или Zadd). Когда устанавливают, что $Zt < Zadd$ для специфического фиксированного соотношения, такая композиция обладает антигипералгезическим эффектом. Значения $ED50_t$ и $ED50_{add}$ являются случайными переменными. $ED50_t$ определяют из кривой доза-ответ для специфического фиксированного соотношения компонентов; $ED50_{add}$ рассчитывают из значений $ED50$ для отдельных лекарственных средств. Zt затем сравнивают с $Zadd$ с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты:

В проведенном исследовании получали кривые доза-ответ композиций, включающих комбинацию гидрохлорида рацемического трамадола и целекоксиба в различных соотношениях (1:1, 1:3 и 3:1) (см. фиг.1А). Все лекарственные средства проявляли полную

эффективность при оценке термической гиперчувствительности.

Все соотношения комбинации гидрохлорида рацемического трамадола с целекоксибом приводили к синергическому действию, ингибируя термическую гипералгезию у крыс с послеоперационной болью. Соотношения 1:1 и 3:1 улучшали антигипералгезические эффекты достоверно приблизительно в 4 раза. Соотношение 1:3 улучшало антигипералгезические эффекты приблизительно в 1 раз (см. Таблицу 2 и фиг.1B).

Таблица 2			
Статистический сравнительный анализ Zt (экспериментальный) по сравнению с Zadd (аддитивный) с использованием t-критерия Стьюдента			
Соотношение комбинации	Zt	Zadd	Соотношение
1:1	2,26±0,48**	9,41±1,49	4,16
3:1	1,81±0,41**	7,97±1,2	4,40
1:3	11,07±1,25	13,59±1,67	1,23

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

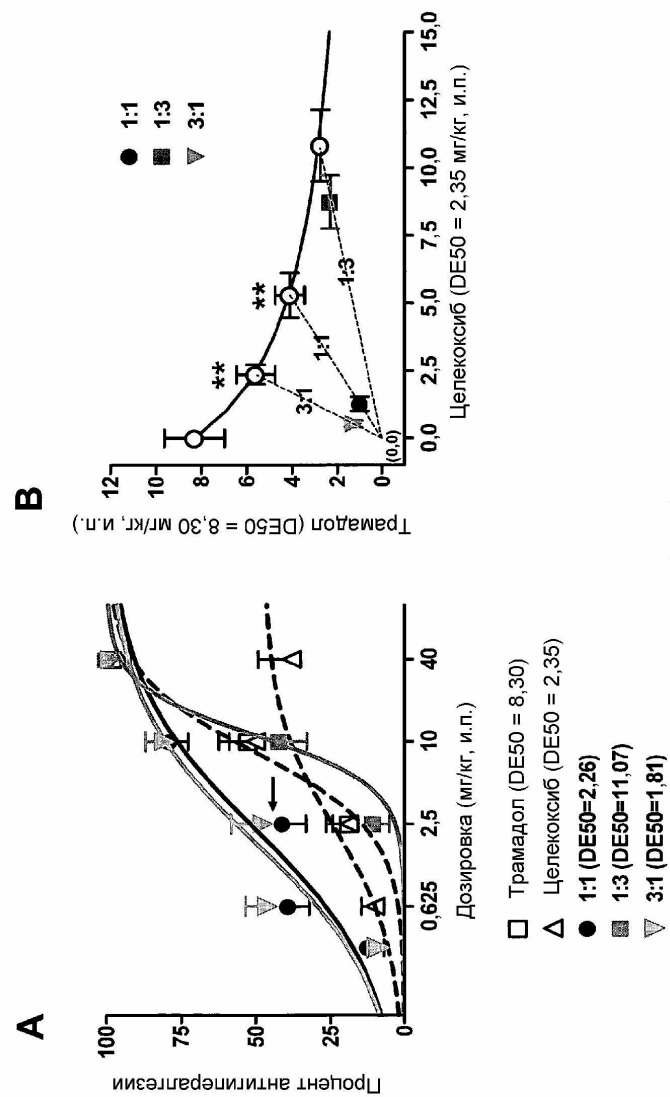
Композиции, включающие комбинацию гидрохлорида рацемического трамадола и целекоксиба, показали синергическое взаимодействие в ингибировании термической гипералгезии в модели послеоперационной боли у крыс при рассечении лапы.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения боли, включающая комбинацию (rac)-трамадола HCl и целекоксиба в нейтральной форме, где молярное соотношение (rac)-трамадола HCl к целекоксибу в нейтральной форме составляет от 1:1 до 3:1, где боль является термической гипералгезией в модели послеоперационной боли.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где соотношение (rac)-трамадола HCl к целекоксибу представляет собой молярное соотношение 1:1.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2 для применения в качестве обезболивающего средства или для лечения боли, где боль является термической гипералгезией в модели послеоперационной боли.



Фиг. 1