



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 129270

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2022 01314	(72) Винахідник(и):	Калісті Фабріціо (ІТ), Рагні Лорелла (ІТ), Тонджані Серена (ІТ), Піколло Росселла (ІТ), Оджіану Лаура (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	25.09.2020	(73) Володілець (володільці):	АНДЖЕЛІНІ С.П.А., Viale Amelia, 70, 00181 Roma, Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	06.03.2025	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/906,166	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/016069 A2, 05.02.2009 BRUNI OLIVIERO et al. Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, GB. 30.04.2018. Vol. 59. No. 5. P. 489 - 508 ALLISON BECK BLACKMER et al. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. PHARMACOTHERAPY, US. 01.01.2016. Vol. 36. No. 1. P. 84 - 98 OWENS J A et al. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. 01.08.2010. SLEEP MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Vol. 11. No. 7. P. 692 - 700 KALLEPALLI B R et al. Trazodone is only slightly faster than fluoxetine in relieving insomnia in adolescents with depressive disorders. JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, US. 01.01.1997. Vol. 7. No. 2. P. 97 - 107 PRANZATELLI et al. Sleep Disturbance and Rage Attacks in Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: Response to Trazodone. 01.09.2005. JOURNAL OF PEDIATRICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US. Vol. 147. No. 3. P. 372 - 378 LAURA OGGIANU et al. Estimation of an Appropriate Dose of Trazodone for Pediatric Insomnia and the Potential for a Trazodone- Atomoxetine Interaction. CPT: PHARMACOMETRICS & SYSTEMS PHARMACOLOGY. 11.01.2020. Vol. 9. No. 2. P. 77 - 86
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.09.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	US		
(41) Публікація відомостей про заяву:	15.06.2022, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.03.2025, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/077017, 25.09.2020		

(54) КОМПОЗИЦІЯ ТРАЗОДОНУ ПЕДІАТРИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується тразодону для застосування у лікуванні від безсоння серед педіатричної популяції, причому вищезазначеною педіатричною популяцією є діти з розумовими розладами або порушеннями розвитку нервової системи. Винахід також стосується композицій

UA 129270 C2

педіатричного призначення з концентрацією тразодону від 0,1 до 4 % та допоміжними речовинами, придатними для використання у педіатрії.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується способу лікування від безсоння серед педіатричної популяції та розробки стійких фармацевтичних композицій, підходящих для введення пацієнтам педіатричної популяції.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Тразодон є антидепресантом, який виявляє свою активність як антагоніст серотоніну та інгібітор зворотного захоплення. Він є показаним насамперед для лікування депресії у пацієнтів, які не відповідали на антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Завдяки комбінації антагонізму до серотонінергічного рецептора та інгібування зворотного захоплення серотоніну, тразодон продемонстрував унікальну терапевтичну гнучкість, що зумовлює його потенційне застосування у широкому діапазоні супутніх захворювань великого депресивного розладу, а також непрямих показань, включаючи безсоння. Снодійний ефект тразодон досягається негайно, з можливим сприятливим впливом на архітектура та якість сну у пацієнтів, які страждають від депресії.

Тразодон також демонструє заспокійливу дію, причому огляди вказують на те, що безсоння є найбільш поширеною причиною для його непрямого припису та застосування для популяцій дорослих та педіатричних пацієнтів (Blackmer A. B, and Feinstein J. A., "Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review", *Pharmacotherapy* 2016, 36(1): 84 – 98 2016).

Фактично безсоння представляє поширену проблему у дітей з порушеннями розвитку нервової системи, яка впливає на якість життя як дітей, так і їхніх родичів і сприяє погіршенню поведінкових розладів.

Owens J. A. та співавтори у публікації "Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey", *Sleep Medicine* 2010, 11: 692 – 700, розкривають, що тразодон найчастіше приписують як непрямий лікарський засіб від безсоння для дітей з розладами настрою та тривожними розладами (MD та AD), і він посідає друге місце серед найчастіше приписуваних лікарських засобів для дітей з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) і розумовою відсталістю / затримкою розвитку (MR/DD).

Однак, незважаючи на окремі сприятливі повідомлення про застосування тразодону від безсоння у педіатричних пацієнтів, досі є відсутніми контрольовані клінічні випробування для оцінки його ефективності та безпечності, а отже, не відомі належні дози для дітей. Дійсно, хоча клінічну фармакокінетику (РК) тразодону для дорослих було широко досліджено, деталі, які стосуються метаболізму тразодону залишаються нез'ясованими. In vitro дослідження показали, що його метаболізують здебільшого CYP3A4 та CYP3A5 до активного метаболіту m-хлорофенілпіперазину (mCPP), а CYP2C19 та CYP2D6 також беруть участь у метаболізмі тразодону до інших (неактивних) метаболітів. Таким чином, існує потреба у дослідженнях для дітей, у яких метаболічні шляхи можуть значною мірою відрізнятися від дорослих.

Було описано рідкі композиції тразодону, які виробляються серійно. Наприклад, у WO2009/016069 розкриваються рідкі фармацевтичні композиції, в яких тразодон HCl має концентрацію 6 % (маса/об'єм) або 1 % (маса/об'єм). Крім того, у патентній заявці Індії 1242/MUM/2005 розкрито рідкі фармацевтичні композиції, в яких тразодон, принаймні теоретично, міститься у концентрації 0,5-5 % (маса/об'єм).

На ринку присутні 6 % (маса/маса) розчини тразодону, які є стійкими у діапазоні pH від 5 до 6 і зберігають стійкість до трьох років для введення дорослим пацієнтам.

У галузі відчувається нагальна потреба у розробці фармацевтичних композицій педіатричного призначення з низькою концентрацією тразодону, які були б стійкими, приємними на смак, які містили б допоміжні речовини, дозволені для використання у педіатрії, і дозволяли б здійснювати точне підбирання дози для цієї дуже неоднорідної популяції.

ОПИС ВІНАХОДУ

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Згідно з першим варіантом втілення, винахід стосується способу лікування від безсоння у педіатричній популяції, в оптимальному варіанті викликаного порушеннями розвитку нервової системи, з застосуванням низької дози тразодону.

Цей варіант втілення забезпечує тразодон для застосування серед педіатричної популяції. Згідно з цим варіантом втілення, тразодон застосовують у дозах, які складаються з 0,2-0,6 мг/кг для педіатричних пацієнтів з безсонням, яке є вторинним порушенням при розумовій відсталості (ID) або порушеннях розвитку нервової системи (NDD), зокрема, таких NDD, як розлад аутистичного спектра (ASD), синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).

До інших ID, при яких може бути корисним лікування від безсоння, належать: тікові розлади, синдром Мартіна-Белл, церебральний параліч, синдром Ангельмана, знижена здатність до

навчання, поведінкові розлади, синдром Дауна, синдром Ретта (Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry. 2017 Apr; 4(4): 339-346; Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. Neuropediatrics. 2015 Jun; 46(3): 199-210).

У способі згідно з винаходом педіатрична популяція охоплює вік від 2 до 17 років і включає дві субпопуляції: перша віком від 6 до 17 років (до 18-го дня народження) та друга віком від 2 до 5 років (до 6-го дня народження).

Пацієнти, для яких може бути сприятливим це терапевтичне лікування і у яких можуть бути усунуті епізоди безсоння та інші симптоми ID та NDD, є педіатричними суб'єктами, які страждають від розумової відсталості (ID) або порушень розвитку нервової системи (NDD), як описано вище, зокрема, дефіциту розвитку нервової системи, такого як розлад аутистичного спектра (ASD), розумова відсталість і синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).

Дози, які раніше були визначені як такі, що збільшують час сну у педіатричній популяції з NDD, зокрема, становлять 0,4 та 0,5 мг/кг/день у краплях або в еквівалентній дозі у формі сиропу.

Винахід також охоплює всі проміжні дози, такі як: 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,50, до 0,6 мг/кг на день. Наприклад, педіатрична терапевтична схема може включати введення крапельних композицій від п'яти до тридцяти крапель рідкої композиції 1,5 % або 3 % (маса/об'єм) залежно від вікової групи, маси або тяжкості хвороби пацієнта, на день, в оптимальному варіанті протягом принаймні одного тижня або, у варіанті, якому віддають ще більшу перевагу – хронічно.

Ці дози та відповідний терапевтичний розклад у педіатричній популяції для лікування від безсоння, яке є вторинним порушенням при вищезгаданих патологіях ID та NDD, можуть бути адаптовані до інших шляхів введення у низькодозових композиціях тразодону.

Тразодон в оптимальному варіанті вводять перед сном у прийнятній для педіатричного застосування фармацевтичній рецептурі, наприклад, у формі приємних на смак сиропів або крапель, які мають розводитися напоями, кремів або напівтвердих харчових композицій, які зазвичай люблять діти.

Існує можливість спільного введення тразодону з іншими лікарськими засобами, які зазвичай застосовують при ID або NDD. Згідно з цим іншим варіантом втілення, тразодон вводять з принаймні одним лікарським засобом, вибраним з групи, до якої належать: антипсихотичні засоби першого покоління, такі як галоперидол, антипсихотичні засоби другого покоління, такі як оланзапін, антидепресанти, такі як амітриптилін, бензодіазепіни, такі як лоразепам, протиепілептичні засоби, такі як габапентин, стабілізатори настрою, такі як літій, психостимулятори, такі як метилфенідат, спазмолітичні засоби, такі як біпериден та атомоксетин.

З метою забезпечення засобів для педіатричного застосування тразодону було розроблено фармацевтичні композиції з низькою концентрацією тразодону, які є стійкими, приємними на смак, що дозволяє уникати застосування конкретних допоміжних речовин або співрозчинника, такого як етанол, у яких є присутніми лише допоміжні речовини, дозволені для педіатричного застосування, і які забезпечують можливість точного підбирання дози для дітей залежно від віку, маси тіла або хвороби та її тяжкості.

Як відомо, ця задача є ключовою, оскільки певні допоміжні речовини, прийнятні у рецептурах для дорослих, можуть бути неприйнятними для педіатричного застосування, наприклад, етанол у рідинах перорального призначення або бензиловий спирт у рецептурах для ультравенозного введення, зокрема, для новонароджених. Фактично педіатричні пацієнти можуть бути неспроможні метаболізувати або видалити інгредієнт у такий спосіб, як це робить дорослий організм, тому в деяких випадках це може призводити до згубних побічних ефектів (CHMP, 2006). Токсичність допоміжних речовин може бути різною для дорослих та педіатричних пацієнтів та у різних підгрупах педіатричних пацієнтів, наприклад, новонароджені продемонстрували, що метаболізують пропіленгліколь менш ефективно, ніж інші педіатричні популяції, що призводить до накопичення та потенційних несприятливих явищ (FDA, 2011). Крім того, вищий ризик виникнення несприятливого впливу слід враховувати у дітей, які приймають кілька лікарських препаратів, оскільки вони можуть зазнавати впливу кількох потенційно токсичних доз допоміжних речовин, водночас піддаючись кільком плановим курсам лікування. Наприклад, спільне введення бензинового спирту, пропіленгліколю та полісорбату 80 призводило до різних токсикологічних синдромів у педіатричних популяціях, особливо серед новонароджених.

Згідно з цим варіантом втілення, було розроблено рідкі розчини педіатричного призначення у формі крапель або сиропів. Вони включають прийнятні у педіатрії допоміжні речовини і

забезпечують максимальне добове споживання (MDI), яке є значно нижчим за прийнятне добове споживання (ADI), не містять етанолу і в оптимальному варіанті включають такі комбінації співрозчинників: PEG 400 та пропіленгліколь для композицій крапель або гліцерин, сахарозу та PEG 400 для сиропів зі зниженою кількістю пропіленгліколю.

5 Попередні дані свідчать, що педіатричні фармацевтичні композиції тразодону з концентрацією тразодону від 0,1 % до 4 % (маса/об'єм) є корисними для лікування від безсоння, викликаного порушеннями розвитку нервової системи, такими як розлад аутистичного спектра (ASD), розумова відсталість та синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), і дуже добре приймаються дітьми завдяки тому, що мають солодкий смак.

10 Педіатрична популяція, для якої таке лікування є сприятливим, має вік від 2 до 17 років, до 18-го дня народження. Було розпізнано дві субпопуляції: перша віком від 6 до 17 років та друга віком від 2 до 5 років. Перша отримувала 3 % (маса/маса), а друга 1,5 % (маса/об'єм) розчинів тразодону.

15 Альтернативне введення композицій у формі сиропу також є прийнятним для введення дітям, яким подобається солодкий смак цієї фармацевтичної форми.

Дійсно, у галузі лікарських засобів педіатричного призначення та педіатричного терапевтичного лікування, зокрема, безсоння відчувається висока потреба у розробці стійких композицій, які б включали більшість затверджених для педіатрії допоміжних речовин, які б легко дозволяли застосовувати низьку дозу для молодших дітей, і в яких у зручний спосіб приховувався б гіркий смак тразодону. Ці композиції в оптимальному варіанті є краплями, як описано вище, або сиропами.

20 Краплі, які зазвичай розводять у рідині, потребують подолання технічної проблеми, пов'язаної зі стійкістю у рідинах (або напівтвердих харчових композиціях) та напоях, які зазвичай люблять діти, таких як фруктові соки, йогурти, креми або безалкогольні напої, тобто, у харчових композиціях, які включають надзвичайно широкий вибір домішок, таких як емульгатори, консерванти і т. ін.

25 Це проблеми, які трапляються під час розробки педіатричної композиції, додатково до відомих недоліків рідких розчинів тразодону, фізичний аспект яких може включати пожовтіння через явище окиснення, і які досі мають надзвичайно гіркий смак, що сильно обмежує можливість їх застосування для дітей.

Крім того, тразодон, який має рKa 6,61, є повністю розчинним лише в кислотному рН і осаджується при значеннях рН, наближених до нейтральних.

30 Таким чином, згідно з варіантом втілення, винахід стосується педіатричних крапельних композицій, які включають сіль тразодону у концентрації від 0,1 % (маса/об'єм) до 4 % (маса/об'єм). В оптимальному варіанті тразодон являє собою тразодон HCl і має концентрацію 1 % (маса/об'єм) або вище, у варіанті, якому віддають більшу перевагу – від 1 до 3 % (маса/об'єм). Крапельні композиції для педіатричного застосування не включають спирт як розчинник або співрозчинник, є стійкими у більш концентрованій формі, не жовтішають з часом і є стійкими також у розчиненому у відповідній рідині стані для введення дітям, наприклад, у фруктовому соку або цукровій воді, йогурті або кремі.

40 У композиціях тразодону, розроблених Заявником, допоміжні речовини є затвердженими для педіатричного застосування без відомих протипоказань для педіатричної популяції. Допоміжні речовини є присутніми у максимальному добовому споживанні (MDI), яке є значно нижчим за прийнятне добове споживання (ADI), за даними компетентних органів, у разі введення для забезпечення підходящої дози тразодону. ADI та MDI для більшості допоміжних речовин, які застосовують у фармацевтичних композиціях згідно з винаходом, показано у Таблиці 1.

Таблиця 1

Прийнятне добове споживання (ADI) для деяких допоміжних речовин

Допоміжні речовини	ADI			Посилання та примітки
	CAS	мг/кг/день	Джерела	
Пропіленгліколь	57-55-6	25	[JECFA, 1974; JECFA 2001]	--
		50	[EMA, 2014]	--
Поліетиленгліколь 400	25322-68-3	10	[JECFA, 1979; 1980]	--
Лимонна кислота безводна	77-92-9 (безводна)	Без обмежень	[JECFA, 1973; 2014]	--
Сукралоза		15 (UE)	[SCF, 2000]	Думка SCF https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf
	56038-13-2	15; 5 (USA)	(JECFA 1991); [FDA, 1998]	--
Гідроксид натрію	1310-73-2	Без обмежень	(JECFA, 1966); (EC, 1991)	Думка Наукового комітету з безпеки споживачів (НКБС)
Пропілгалат	121-79-9	1,4; 0,5	(JECFA, 1996); [EFSA, 2014]	застосування 0,5 мг/кг/день (EFSA 2014)
Динатрію едетат		1,9	[JECFA, 2007]; JECFA (1973)	--
		(вираж. як EDTA)		
	139-33-3	2,5		
Метил парагідроксибензоат	99-76-3	10	(JECFA, 1973)	--
Поліетиленгліколь 6000	25322-68-3	10	(JECFA, 1980)	Думка EFSA 2018
К-сорбат	24634-61-5	3; 11	EFSA, 2012	Думка EFSA 2012
Гліцерин	56-81-5	не вказано	(JECFA, 1976)	Думка EFSA 2017
Сорбіт	50-70-4	не вказано	(JECFA, 1982)	--
Сахароза	57-50-1	GRAS		Наукова думка щодо обґрунтування претензій з точки зору охорони здоров'я, які стосуються замінників цукру ксиліту, сорбіту, маніту, мальтіту, лактіту, ізомальту, еритриту, D-тагатози, ізомальтулози, сукралози та полідекстрази і підтримання мінералізації зубів шляхом зниження демінералізації зубів (ID 463, 464, 563, 618, 647, 1182, 1591, 2907, 2921, 4300), а також зниження глікемічних відповідей після приймання їжі (ID 617, 619, 669, 1590, 1762, 2903, 2908, 2920) згідно зі Статтею 13(1) Правила (EC) № 1924/2006. EFSA Journal 2011; 9(4): 2076.
Цитрат натрію	994-36-5	не вказано	(JECFA, 1974)	
Бензоат натрію	532-32-1	5	(JECFA, 1996)	Думка EFSA 2016

GRAS: Загально визнаний як безпечний

Слід зазначити, що розчини тразодону у краплях, прийнятні для педіатричного введення є сумісними з рідкими напоями, які зазвичай люблять діти, такими як фруктовий сік, цукрова вода, йогурт та крем.

Таблиця 2

Оптимальні крапельні рецептури:

	Тразодон HCl 30 мг/мл	Тразодон HCl 15 мг/мл		
Інгредієнти	Концентрація (г %)	Концентрація (г %)	Функція	Монографія
Тразодон хлоргидрат	3,00	1,50	Активний інгредієнт	DMF
В оптимальному варіанті пропіленгліколь	30,00	30,00	Співрозчинник	Ph.Eur.
В оптимальному варіанті PEG 400	25,00	25,00	Співрозчинник	Ph.Eur.
Пропілгалат	0,10	0,10	Антиоксидант	Ph.Eur.
В оптимальному варіанті сукралоза	0,15	0,15	Підсолоджувач	Ph.Eur.
В оптимальному варіанті динатрію едетат (EDTA)	0,05	0,05	Хелатоутворювач	Ph.Eur.
В оптимальному варіанті лимонна кислота безводна	0,50	0,50	Буферний агент	Ph.Eur.
Основа (в оптимальному варіанті гідроксид натрію)	0,13	0,13	Буферний агент	Ph.Eur.
Демінералізована вода	До 100 мл	До 100 мл	Розчинник	

5

Як альтернативні співрозчинники композиція може включати: гліцерин – PEG 200, PEG 6000, інші PEG.

Як альтернативний антиоксидант: аскорбінова кислота – вітамін Е – аскорбілпальмітат

10 Як альтернативний підсолоджувач: сахароза – аспартам – сахарин – неотам – стевія – цикламат натрію – ацесульфам К.

Як альтернативний хелатоутворювач: лимонна кислота – винна кислота

Як альтернативний буферний агент: цитрат натрію – К-фосфат

Таким чином, згідно з оптимальним аспектом, крапельні рецептури включають:

15 - активний інгредієнт,

- гліколь, в оптимальному варіанті пропіленгліколь, у відсотках від 5 до 45 % ((маса/об'єм)), в оптимальному варіанті 20-40 %, необов'язково у комбінації з цукром, таким як сахароза або сукралоза. Простий поліол, такий як гліцерин, також застосовують як співрозчинник, разом з альдитом, таким як, наприклад, сахароза.

20 Крапельні рецептури мають значення рН від 4,5 до 5,5, у варіанті, якому віддають більшу перевагу – від 4,5 до 5,2, у варіанті, якому віддають більшу перевагу – від 4,5 до 5, і містять принаймні два співрозчинники у загальній кількості 50-60 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті вибрані з групи, до якої належать такі суміші: пропіленгліколь + PEG 200, пропіленгліколь + PEG 400, пропіленгліколь + PEG 6000, пропіленгліколь + PEG 200+PEG 6000, пропіленгліколь + PEG 400+PEG 6000, PEG 200+PEG 6000 і PEG 400+PEG 6000. Оптимальною комбінацією є пропіленгліколь + PEG 400. Як підсолоджувач може бути присутній олігосахарид, в оптимальному варіанті сукралоза.

25 Слід зазначити, що крапельні композиції згідно з винаходом не містять консервантів.

Як ще один варіант втілення Заявником було розроблено рецептури тразодону у формі сиропу з концентрацією тразодону, нижчою, ніж у крапельній рецептурі, для прямого введення у

педіатричній популяції. У композиціях у формі сиропу тразодон або його сіль має концентрацію від 0,1 % до 0,9 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті від 0,2 % до 0,4 % (маса/об'єм), у варіанті, якому віддають більшу перевагу – від 0,24 до 0,3 % (маса/об'єм), у варіанті, якому віддають ще більшу перевагу – 0,26 % (маса/об'єм).

В альтернативному варіанті композиції у формі сиропу мають концентрацію тразодону від 0,1 до 0,9 мг % ((маса/об'єм)), в оптимальному варіанті від 0,18 % до 0,3 %. Ці низькоконцентровані розчини виявилися порівняно стійкими з хімічної та фізичної точок зору (в умовах стрес-тесту протягом одного тижня при 70 °C та 4 °C) як крапельні рецептури, які розкрито вище і зведено далі в цьому описі.

Також композиції у формі сиропу в оптимальному варіанті містять допоміжні речовини, вибрані з-поміж тих, які є прийнятними для педіатричних застосування. Як згадано вище для крапельних композицій, у багатьох джерелах представлено інструкції з педіатричного застосування й визначено прийнятне добове споживання (ADI) для допоміжних речовин у педіатричній популяції, як зведено вище у Таблиці 1. Для уникнення можливих взаємних перешкод між допоміжними речовинами склад композиції підтримують на якомога простішому рівні.

Сиропа є водними композиціями, в яких сіль тразодону міститься у концентрації (маса/об'єм) від 0,1 до 0,9 % (маса/об'єм) і зі значенням рН від 4 до 5,5. Сахароза є присутньою у концентрації 25-38 %. В оптимальному варіанті вона є присутньою у концентрації 30-36 %. Перевага полягає в тому, що ці композиції є стійкими й приємними на смак і не вимагають додавання будь-якого ароматизатора, який, тим не менш, необов'язково може бути присутній без зміни стійкості композиції, як детальніше представлено в експериментальній частині.

Співрозчинник або суміш співрозчинників має концентрацію (маса/об'єм) від 10 до 60 %, в оптимальному варіанті від 10 до 40 % (маса/об'єм). Оптимальна комбінація містить гліцерин 20-30 % (маса/об'єм), пропіленгліколь менше за 9 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті від 5 до 8 % (маса/об'єм), та PEG-400 від 1 до 5 %, в оптимальному варіанті від 2 до 3 % (маса/об'єм).

Фактично композиції у формі сиропу, які вводять нерозведеними, було розроблено таким чином, щоб вони містили знижену концентрацію пропіленгліколю, яка в оптимальному варіанті є нижчою за 9 % (маса/об'єм). У цих композиціях сахарозу застосовують у відсотковій кількості (маса/об'єм), більшій за 30 %, і вона забезпечує потрібні смакові якості та стійкість тразодону.

Композиції у формі сиропу в оптимальному варіанті містять антиоксидант, буферний агент та консервант, в оптимальному варіанті вибраний з групи, до якої належать метил- та пропілпарагідроксibenзоат, сорбат калію та їх суміш. Перевагу віддають сорбатові калію або, в альтернативному варіанті, бензоатові натрію. Антиоксидант вибирають з групи, до якої належать: пропілгалат та EDTA та їх суміші. В оптимальному варіанті буферним агентом є цитрат.

В оптимальному варіанті ці розчини включають тразодон HCl як сіль тразодону.

Описані вище композиції у формі сиропу є дуже приємними на смак і є придатними для застосування у педіатричній популяції перорально або трансмукозальним шляхом.

Згідно з вищезгаданими оптимальними варіантами втілення, винахід також стосується фармацевтичних композицій у формі крапель або сиропу для застосування у лікуванні від безсоння та його симптомів, таких як тривога, хвилювання або стан збентеження, моторне хвилювання у дітей з розумовими розладами або порушеннями розвитку нервової системи, як визначено вище, причому діти мають вік від 2 до 17 років (до 18-го дня народження), причому зазначене терапевтичне лікування включає пероральне або трансмукозальне введення оптимальної композиції, придатної для забезпечення дози від 0,2 до 0,6 мг/кг, перед сном, в оптимальних формах, тобто, у формі крапель, розведених у рідині, яку найбільше люблять діти, або сиропів, які вводять без розведення.

Типові композиції сиропу описано далі у Таблиці 3.

Таблиця 3

Типові композиції у формі сиропу

	Випробування			
	C	E	F	G
Допоміжні речовини	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)
Тразодон HCl	0,26	0,13	0,2	0,2
Пропіленгліколь		6,0	6,0	6,0
Гліцерин	20	10.000	25	25

Типові композиції у формі сиропу

	Випробування			
	C	E	F	G
PEG 400		2,4	2,4	2,4
Сорбіт	10			
Сахароза		35.000	35	35
Сукралоза			0,05	0,05
Лимонна кислота	0,056	0,430	0,47	0,51
Цитрат натрію	0,083	0,519	0,46	0,41
EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Пропілгалат	0,1	0,05	0,03	0,03
Бензоат натрію				0,5
Метилпарабен	0,13	0,130	0,130	
К-сорбат	0,12	0,120	0,120	
Вода	до 100	до 100	до 100	до 100
Розчинність API	відповідає	не відповідає, спостерігали осадження	відповідає	відповідає
Фізична стійкість при 4 °C	не відповідає, спостерігали осадження	відповідає	відповідає	відповідає
Провокаційний тест	NP	NP	відповідає	відповідає
Остаточна оцінка	-	-	Прийнятний	Прийнятний

Отже, композиції у формі сиропу в оптимальному варіанті містять такі допоміжні речовини:

- PEG (маса/об'єм) 0-5 %, в оптимальному варіанті PEG 400 2-4 % (маса/об'єм)
- Гліцерин 20-30 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті 23-28 % (маса/об'єм),
- Пропіленгліколь 5-10 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті 6-8 % (маса/об'єм)
- Сахароза 30-40 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті 33-38 % (маса/об'єм)

Слід зазначити, що композиція сиропу містить дуже низьку концентрацію PEG, в оптимальному варіанті PEG-400, пропіленгліколь та консерванти (а саме, бензоат натрію, метилпарабен або сорбат калію), при MDI значно нижчому за ADI.

Пацієнти, для яких може бути сприятливим застосування цих композицій у лікуванні з метою поліпшення безсоння, є педіатричними суб'єктами, які страждають від розумової відсталості та порушення розвитку нервової системи, такого як розлад аутистичного спектра (ASD), розумова відсталість і синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). Зокрема, застосовують три різні дози: 0,25 / 0,4 та 0,5 мг/кг у краплях або в еквівалентній дозі у формі сиропу. Наприклад, педіатрична терапевтична схема може включати введення крапельних композицій у кількості від п'яти до тридцяти крапель 1,5 % або 3 % (маса/об'єм) рідкої композиції залежно від вікової групи, маси тіла пацієнта та тяжкості хвороби.

Існує можливість пристосування цих доз та відповідного терапевтичного плану у педіатричній популяції для лікування від безсоння, яке є вторинним порушенням при вищезгаданих розумових розладах та порушеннях розвитку нервової системи, до інших шляхів введення та низькодозових композицій тразодону та хронічного введення або введення протягом принаймні 1 тижня.

Фармацевтичну композицію сиропу згідно з даним винаходом приготують у підходящій попередньо розведений та попередньо розфасованій дозованій моноформі.

Однак спеціалістом у даній галузі можуть бути приготовлені інші низькодозові форми, які забезпечують дозу від 0,2 до 0,6 мг/кг на день на одного педіатричного пацієнта. Наприклад, для перорального введення передбачено описані вище низькодозові таблетки, капсули, пастилки, цукрові краплі, льодяники, вкриті таблетки, гранули або розчини та сиропи; медичні пластирі передбачено для кризьшкірного введення; супозиторії для ректального введення та стерильні розчини для ін'єкцій.

Іншими підходящими дозованими формами є ті, що мають модифіковане вивільнення та форми на основі ліпосом для перорального, ін'єкційного або кризьшкірного або трансмукозального введення. Альтернативним шляхом введення та складом, яким віддають особливу перевагу, є трансмукозальний шлях та трансдермальні пластирі.

Дозовані форми також можуть містити інші традиційні інгредієнти, такі як консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, буфери, солі для регулювання осмотичного тиску, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори і т. ін., які є підходящими для педіатричного застосування.

Кількість та число разів введення можуть бути різними, залежно від таких чинників, як тип патології або симптому, тяжкість хвороби, маса тіла та вік пацієнта, швидкість обміну речовин, дозована форма підходящої фармацевтичної форми та шлях введення. Для педіатричного застосування підходящою є доза від 0,2 до 0,6 мг/кг, в оптимальному варіанті 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55 мг/кг тразодону, щоденно, в оптимальному варіанті з введенням перед сном. Особливу перевагу віддають вищим дозам від 0,4 до 0,6 мг/кг.

Лікар, який є спеціалістом у даній галузі, може визначити оптимальні умови пристосування винаходу до конкретних станів педіатричного пацієнта з порушенням розвитку нервової системи.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Приклад 1. Приготування композиції тразодону (краплі)

Було розроблено дві рецептури у формі розчинів крапель перорального призначення, які містять дві різні концентрації тразодону хлоргідрату як активного інгредієнта:

- Тразодон HCl 15 мг/мл (1,5 % (маса/об'єм))
- Тразодон HCl 30 мг/мл (3 % (маса/об'єм))

Відповідно, призначені для застосування у лікуванні педіатричної популяції у віці 2-6 та 6-17 років.

Рецептури було розроблено згідно з вимогами Директиви ЕМА з фармацевтичної розробки лікарських засобів педіатричного застосування.

Краплі є особливо підходящими для гнучкості дози і можуть бути змішані з соком або цукровою водою для поліпшення дотримання пацієнтом режиму лікування.

Нижче у Таблиці 4 представлено дві рецептури крапель

Таблиця 4

Крапельні композиції для педіатричного застосування (без консервантів)

	Тразодон HCl 30 мг/мл	Тразодон HCl 15 мг/мл		
Інгредієнти	Концентрація (г %)	Концентрація (г %)	Функція	Монографія
Тразодон хлоргідрат	3,00	1,50	Активний інгредієнт	DMF
Пропіленгліколь	30,00	30,00	Співрозчинник	Ph.Eur.
PEG 400	25,00	25,00	Співрозчинник	Ph.Eur.
Пропілгалат	0,10	0,10	Антиоксидант	Ph.Eur.
Сукралоза	0,15	0,15	Підсолоджувач	Ph.Eur.
Динатрію едетат (EDTA)	0,05	0,05	Хелатоутворювач	Ph.Eur.
Лимонна кислота безводна	0,50	0,50	Буферний агент	Ph.Eur.
Гідроксид натрію	0,13	0,13	Буферний агент	Ph.Eur.
Демінералізована вода	До 100 мл	До 100 мл	Розчинник	

Згідно з цим варіантом втілення, оптимальні крапельні композиції з концентрацією тразодону 1-3 % (маса/об'єм) також включають такі допоміжні речовини: пропіленгліколь 20-40 % (маса/об'єм), в оптимальному варіанті 25-35 % (маса/об'єм), PEG, в оптимальному варіанті PEG 400 20-30 % (маса/об'єм), пропілгалат як антиоксидант та лимонну кислоту як буферний агент. Слід зазначити, що ці композиції не містять жодного консерванта.

Токсикологічна оцінка

Оцінка токсикологічного ризику рецептури виконували для того, щоб оцінити безпечність допоміжних речовин, які застосовували у двох рецептурах крапель перорального призначення для педіатричного застосування. Оцінку здійснювали згідно з Директивою ЕМА з фармацевтичної розробки лікарських засобів педіатричного застосування (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2).

Оцінку виконували з врахуванням таких двох цільових популяцій:

- діти віком від 2 років для 1,5 % розчину перорального призначення Тразодону HCl
 - діти віком від 6 років для 3,0 % розчину перорального призначення Тразодону HCl
 і залежно від запропонованої максимальної денної терапевтичної дози до 0,5 мг/кг/день і з врахуванням хронічного застосування продукту раз на день перед сном.

5 В результаті оцінки було встановлено, що всі вибрані допоміжні речовини є безпечними й позбавленими будь-якого потенційного токсикологічного ризику за передбачених умов застосування у педіатричній популяції. Дійсно, вибрані допоміжні речовини безпечно застосовують у фармацевтичних формулах, а також у продуктах харчування і з дотриманням відповідної Європейської фармакопеї.

10 І нарешті, не було виявлено конкретної небезпеки для педіатричної популяції від вибраних допоміжних речовин. Фактично для кожної допоміжної речовини MDI (максимальне добове споживання) є нижчим за рекомендоване ADI (прийнятне добове споживання) або граничний рівень, за його наявності, як вказано нижче у Таблиці 5.

Таблиця 5

MDI та ADI для вибраних допоміжних речовин

Допоміжні речовини	% (маса/об'єм)	MDI (для дітей 2-річного віку)	MDI (для дітей 6-річного віку)	ADI	
	(г/100 мл)	мг/кг/день	мг/кг/день	мг/кг/день	Посилання
Пропіленгліколь	30,00	10,00	5,00	25 50	[JECFA, 1974; JECFA 2002] [EMA 2014]
Поліетиленгліколь 400	25,00	8,33	4,17	10	[JECFA, 1979]
Лимонна кислота безводна	0,50	0,17	0,08	Без обмежень	[JECFA, 1974]
Сукралоза	0,15	0,05	0,03	15 (UE) 5 (USA)	[SCF, 2000] [FDA, 1998]
Гідроксид натрію	0,13	0,04	0,02	Без обмежень	
Пропілгалат	0,10	0,03	0,02	0,5	[EFSA, 2014]
Динатрію едетат	0,05	0,02	0,01	1.9 (виражений як вільна кислота EDTA)	[JECFA, 2007]
Очищена вода q.b.	100 мл				

15

Нижче у Таблиці 6 показано специфікації двох крапельних рецептур тразодону

Таблиця 6

Крапельні рецептури тразодону

			Тразодон HCl 30 мг/мл	Тразодон HCl 15 мг/мл
Випробування	Способи	Монографія Директива	Специфікації	Специфікації
Зовнішній вигляд	Візуальний огляд	Внутр. спец.	Від безбарвного до жовтуватого, прозорий розчин	Від безбарвного до жовтуватого, прозорий розчин
pH	вимірювач pH	Внутр. спец.	4,8-5,2	4,8-5,2
Густина	Густиномір	Внутр. спец.	1,069±0,01 г/мл	1,062±0,01 г/мл

Ідентифікація тразодону хлоргідрату	Внутр. HPLC Спосіб(*)	Згідно з Директивою ЕМА Специфікації та контрольні випробування готового продукту	Відповідає	Відповідає
Аналіз тразодону хлоргідрату	Внутр. HPLC Спосіб(*)		95,0 % - 105,0 %	95,0 % - 105,0 %
Ідентифікація пропілгалату	Внутр. HPLC Спосіб(*)	Згідно з Директивою ЕМА Специфікації та контрольні випробування готового продукту	Відповідає	Відповідає
Аналіз пропілгалату	Внутр. HPLC Спосіб(*)		90,0 % - 110,0 %	90,0 % - 110,0 %
AF 1814	Внутр. HPLC Спосіб(*)	Згідно з ICH Q3B Примітка до директиви з домішок у нових лікарських продуктах	≤0,3 %	≤0,3 %
AF 2066	Внутр. HPLC Спосіб(*)		≤0,2 %	≤0,2 %
Кожна невідома речовина, пов'язана з тразодоном	Внутр. HPLC Спосіб(*)		≤0,2 %	≤0,2 %
Загальна кількість продуктів розпаду	Внутр. HPLC Спосіб(*)	Внутр. спец.	≤ 1,0 %	≤ 1,0 %
Мікробіологічний контроль	Згідно з європ. фарм. 5.1.4	Згідно з європ. фарм. 5.1.4	TAMC ≤ 100 ufc/мл	TAMC ≤ 100 ufc/мл
			TYMC ≤ 10 ufc/мл	TYMC ≤ 10 ufc/мл
			E.Coli = відсутня	E.Coli = відсутня
Тест на ефективність консерванта	Згідно з європ. фарм. 5.1.3	Згідно з європ. фарм. 5.1.3	Відповідає	Відповідає
Доза та рівномірність дози пероральних крапель	Згідно з європ. фарм. 2.9.6	Згідно з європ. фарм. 2.9.6	Відповідає	Відповідає

* Спосіб вказування стійкості, повністю затверджений згідно з ICH Q2(R1)

Слід зазначити, що обидва розчини є композиціями, які не містять консервантів і вважаються технологічно безпечними для дітей цільового віку (2-5 років до 6-го дня народження та 5-17 років до 18-го дня народження).

5 Вибрана крапельниця, однакова для обох розчинів, вважається належною системою для даного обсягу завдяки високій гнучкості дози. Усі дози охоплюються обсягом введення від п'яти до тридцяти крапель. Також було досліджено й продемонстровано достовірність та точність.

10 Обидва розроблені продукти є стійкими при зберіганні в умовах стійкості згідно з ICH до 2 років. Виконане дослідження стійкості при застосуванні продемонструвало добрі результати. Для подальшого поліпшення смаку продуктів, а отже, прийнятності для пацієнтів, також було продемонстровано стійкість крапель, розведених у багатьох напоях та рідинах, таких як цукрова вода або апельсиновий сік, перед введенням.

Приклад 2. Приготування композицій тразодону (сиропу)

15 Було розроблено багато рецептур сиропу з однаковою концентрацією тразодону хлоргідрату (0,26 % (маса/об'єм)), які представлено нижче у Таблиці 7 під номерами 4, 5 та 6.

Таблиця 7

Типові рецептури сиропу

	#4	#5	#6	
Інгредієнти	Концентрація ((маса/об'єм) %)	Концентрація ((маса/об'єм) %)	Концентрація ((маса/об'єм) %)	Функція
Тразодон	0,26	0,26	0,26	Активний інгредієнт
Пропіленгліколь	13	13	-	Співрозчинник
PEG 400	-	5,2	-	Співрозчинник
Рідкий сорбіт	-	-	10	підсолоджувач
Гліцерин	-	10	20	Співрозчинник
Сахароза	50	35	-	підсолоджувач
Пропілгалат	0,03	0,03	0,1	Антиоксидант
Динатрію едетат (EDTA)	0,006	0,006	0,05	Хелатоутворювач
Лимонна кислота	0,282	0,430	0,056	Буферний агент
Цитрат натрію	0,519	0,519	0,083	Буферний агент
Метилпарабен	0,130	0,130	-	Консервант
Сорбат калію	0,120	0,120	-	Консервант
Демінералізована вода	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	Розчинник

Інші рецептури сиропу було розроблено й випробувано, як описано нижче у таблиці:

Таблиця 8

Альтернативна типова композиція сиропу

	Випробування			
	C	E	F	G
Допоміжні речовини	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)	% (маса/об'єм)
Тразодон HCl	0,26	0,13	0,2	0,2
Пропіленгліколь		6,0	6,0	6,0
Гліцерин	20	10,000	25	25
PEG 400		2,4	2,4	2,4
Сорбіт	10			
Сахароза		35,000	35	35
Сукралоза			0,05	0,05
Лимонна кислота	0,056	0,430	0,47	0,51
Цитрат натрію	0,083	0,519	0,46	0,41
EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Пропілгалат	0,1	0,05	0,03	0,03
Бензоат натрію				0,5
Метилпарабен	0,13	0,130	0,130	
К-сорбат	0,12	0,120	0,120	
Вода	до 100	до 100	до 100	до 100
Розчинність API	відповідає	не відповідає, спостерігали осадження	відповідає	відповідає
Фізична стійкість при 4 °C	не відповідає, спостерігали осадження	відповідає	відповідає	відповідає
Провокаційний тест	NP	NP	відповідає	відповідає
Остаточна оцінка	Неприйнятний	Неприйнятний	Прийнятний	Прийнятний

Слід зазначити, що рівень pH усіх рецептур становив приблизно 4,5.

Рецептури F та G оцінювали як приємні на смак, навіть без додавання ароматизаторів. Однак, як тест, також додавали до 0,15 % вишневого ароматизатора (маса/об'єм) до рецептур F та G для поліпшення смакових якості. Було підтверджено стійкість цих ароматизованих рецептур за однакових умов випробування.

Як показано вище у таблиці, дві різні рецептури ("F" та "G"), обидві з яких містили 0,2 % API, розглядали як найкращі продукти, що відповідають усім початковим вимогам для продукту стосовно розчинності та стійкості.

Проблему розчинності API було подолано через вибір належних співрозчинників та їх кінцевої концентрації з врахуванням також ADI (прийнятної денної дози) кожної допоміжної речовини для цільової популяції.

Кількість сахарози було знижено з метою подолання проблем нестійкості, які виявлялися через ефект побуріння кінцевої рецептури при зберіганні за високої температури.

Солодкий смак продукту було поліпшено через застосування дуже низької концентрації сукралози, безпечнішої допоміжної речовини, яка не взаємодіє з активним інгредієнтом.

Також було відібрано дві різні системи консервантів: у першій застосовували лише бензоат натрію, а у другій застосовували комбінацію між метилпарабеном та К-сорбатом, причому остання є більш підходящою для педіатричної популяції.

Приклад 3. Планування педіатричної дози

Підходом, застосованим для оцінки належної(их) початкової(их) дози (доз) тразодону для підтримки проведення клінічних випробувань для дітей, було фармакокінетичне моделювання на фізіологічній основі (PBPK).

Симулятор на основі популяції Simcyp (версія 14, випуск 1) застосовували для всіх моделювань (Simcyp Ltd, Sheffield, Великобританія). Модель популяції Simcyp з залученням здорових добровольців європейської раси застосовували для моделювання серед дорослих, а для моделювання серед дітей віком 2-6 років, >6-12 років та >12-17 років застосовували модель Simcyp для педіатричної популяції. Модель PBPK для тразодону було розроблено на основі наявних фізико-хімічних параметрів, даних in vitro експериментів, клінічних фармакокінетичних параметрів та прогнозованих параметрів. Виведення ключових параметрів описано нижче. Кінцеві параметри, використані у моделі, показано у Таблиці 9.

Таблиця 9

Значення вхідних параметрів для моделювання кінетики тразодону

Назва параметра	Значення	Спосіб / джерело
Фізична хімія та зв'язування з кров'ю		
MW (г/моль)	408,32	19
Log P	2,87	Розраховано за експериментальним значенням logD7,4 (=2,79)
Тип сполуки	Монопротонна основа	
pK _a	6,61	Виміряно
B/P	0,68	Розраховано за виміряним співвідношенням Е:Р 0,2.
f _{up}	0,0354	Виміряно за допомогою рівноважного діалізу.
Моделювання		
Модель	Повн. PBPK	
V _{ss} (L/kg)	1,0	Прогнозовано (Спосіб 2)
Поглинання		
F _a	0.98	Спрогнозовано на основі середнього значення P _{app} (24,2*10 ⁻⁶ см/с), отриманого у клітинах Caco-2 і каліброваного з використанням даних метопрололу (28,1*10 ⁻⁶ см/с).
k _a (hr ⁻¹)	IR/розчину перорального призначення: 1.60 ER: 0.07	IR: спрогнозовано на основі середнього значення P _{app} (24,2*10 ⁻⁶ см/с), отриманого у клітинах Caco-2 і каліброваного з використанням даних метопрололу (28,1*10 ⁻⁶ см/с) ER: підбір даних концентрації-часу після єдиної пероральної дози 300 мг ER тразодону
f _{Ugut}	1,0	Значення за замовчуванням

Видалення		
CL _{int} , (мкл/хв/пмоль) CYP3A4	0,438	Ретроградний розрахунок – віднесення 70 % печінкового метаболізму до CYP3A4 (див. розділ "Способи")
Додатков. HLM CL _{int} (мкл/хв/пмоль)	25,7	Ретроградний розрахунок – віднесення 30 % печінкового метаболізму до невизначених шляхів (див. розділ "Способи")

В/Р – кров до плазми; CL_{int} – внутрішній кліренс; CYP – цитохром P450; E:P – співвідношення еритроцитів з плазмою; ER – подовжене вивільнення; Fa – поглинута фракція; f_{gut} – фракція, не зв'язана у кишечнику; f_{up} – фракція, не зв'язана у плазмі; HLM – мікросоми печінки людини; IR – негайне вивільнення; ka – константа швидкості поглинання; MW – молекулярна маса; P_{app} – позірний проникливість; PBPK – фармакокінетичне моделювання на фізіологічній основі; V_{ss} – об'єм розподілу.

Тразодон широко метаболізується цитохромами печінки, і наявні свідчення демонструють, що в його метаболічному шляху задіяно переважно CYP3A4. Таким чином, оцінювали опосередкований CYP3A4 метаболізм (f_{mCYP3A4}=70 %) і включали до моделі як такий, що зумовлює видалення тразодону.

Також оцінювали параметри поглинання тразодону і на основі біоеквівалентності, яку спостерігали між розчином перорального призначення та рецептурами таблеток негайного вивільнення (IR), модель поглинання першого порядку IR-таблеток також використовували для опису кінетики поглинання моделі розчину тразодону перорального призначення.

Потім розроблену модель у дорослих підтверджували шляхом порівняння модельованої концентрації у плазмі з клінічними даними, які спостерігали, для:

- єдиної пероральної дози 50 IR-таблетки або 30, 60 або 90 мг розчину перорального призначення,

- багатьох пероральних доз 100 мг IR-таблетки тричі на день протягом 7 днів.

Слід зазначити, що всі вищезгадані моделювання зіставляли з відповідними клінічними дослідженнями.

Модель тразодону уточнювали для оцінок педіатричної дози шляхом зіставлення для кожного вікового діапазону (тобто, 2-6 років, >6-12 років та >12-17 років) еквівалентного впливу у стаціонарному стані (з точки зору максимальної концентрації у плазмі, C_(max)) у дорослих після 30, 75 та 150 мг IR (негайного вивільнення) тразодону на день. Такі дози вибирали як 30 мг та 75 мг, відповідно, які представляли найнижчу та середню дози у діапазоні доз 30-90 мг/день, які випробували для лікування від порушень сну у дорослих, тоді як доза 150 мг представляла початкову дозу затвердженого діапазону доз для лікування великих депресивних розладів у дорослих.

Крім того, у прогнозуванні враховували шлунково-кишкові фізіологічні зміни у педіатричній популяції (модуль ADAM), що було порівнянням з моделюванням з застосуванням моделі поглинання першого порядку.

Також оцінювали DDI з лікарськими засобами, які часто застосовують для дітей з порушеннями розвитку нервової системи (тобто, атомоксетином), і значення виявилось нехтовним.

Отже, модель PBPK було визнано надійною й прогнозованою щодо фармакокінетичних параметрів, таких як площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) та C_{max}, при порівнянні з наявними клінічними даними у здорових дорослих суб'єктів для обох рецептур IR при всіх випробуваних дозах (тобто, для 50 мг таблеток та 30, 60 або 90 мг розчину перорального призначення). Це було конкретно продемонстровано через розраховані співвідношення прогнозованих:спостережуваних фармакокінетичних параметрів, які завжди тримались у межах 1,5-разових показників, таким чином, вказуючи на прийнятне відновлення клінічних даних моделлю PBPK тразодону.

Крім того, прогнозовані профілі концентрації-часу порівнювали з профілями, які спостерігали у клінічних дослідженнях (візуальний огляд), які демонстрували прийнятну відповідність. Потім було отримано кінцевий прогноз для педіатричної популяції, який відповідав показникам впливу на дорослих після відповідних доз 30, 75 та 150 мг (мг/кг q.d), як показано у Таблиці 10 (Oggianu).

Планування педіатричної дози було насамперед зосереджено на підбиранні еквівалентного значення C_{max} у стійкому стані у дорослих для мінімізації потенційного ризику змін QT/QTc. Однак також оцінювали відповідні AUC, і було продемонстровано, що вони тримаються у відповідних діапазонах для дорослих.

Таблиця 4 показує, що дози у представлених нижче вікових групах для впливу, що відповідає дозам для дорослих 30, 75 та 150 мг раз на день, були спрогнозовані, як вказано нижче:

- 5
- вікова група 2-6 років, дози 0,35, 0,8 та 1,6 мг/кг QD, відповідно;
 - вікова група >6-12 років, дози 0,4, 1,0 та 1,9 мг/кг QD, відповідно;
 - вікова група >12-17 років, дози 0,4, 1,1 та 2,1 мг/кг QD, відповідно.
- QD: раз на день

Таблиця 10

Кінцеві прогнозовані педіатричні дози, які відповідають впливу на дорослих після відповідних доз.

Кінцеві прогнозовані педіатричні дози (QD) та PK параметри на основі підбирання значення C_{max} тразодону у дорослих після 30 мг IR QD протягом 7 днів				
Віковий діапазон (роки)	Медіанне значення BW у віртуальній популяції (кг)	Доза (мг/кг QD)	AUC _{0-24 год., День 7} (нг/мл*год.) Сер. геометричне (95 % CI)	C_{max} , День 7 (нг/мл) Сер. геометричне (95 % CI)
2 – 6	16	0,35	1876,2 (1736,8-2026,8)	408 (395,2-421,2)
> 6 – 12	28	0,4	2060 (1897,5-2236,4)	400,5 (386,9-414,6)
> 12 – 17	51	0,4	2178,7 (2012,5-2358,6)	376,7 (362,8-391,1)
Дорослі	73	30 мг	2619,2 (2402,7-2855,3)	416,9 (398,8-435,7)
Кінцеві прогнозовані педіатричні дози (QD) та PK параметри на основі підбирання значення C_{max} тразодону у дорослих після 75 мг IR QD протягом 7 днів				
2 – 6	16	0,8	4304,6 (3963,3-4675,3)	945,9 (916,5-976,5)
> 6 – 12	28	1,0	4954,9 (4558,4-5385,8)	991,6 (959,3-1025,0)
> 12 – 17	51	1,1	5718,3 (5238,2-6242,5)	1037,5 (998,4-1078,2)
Дорослі	73	75 мг	6369,5 (5800,3-6994,7)	1025,2 (978,9-1073,6)
Кінцеві прогнозовані педіатричні дози (QD) та PK параметри на основі підбирання значення C_{max} тразодону у дорослих після 150 мг IR QD протягом 7 днів				
2-6	16	1,6	8609,3 (7926,7-9350,6)	1891,9 (1833,0-1952,7)
> 6 – 12	28	1,9	9414,3 (8661,0-10233,1)	1884,1 (1822,6-1947,6)
> 12-17	51	2,1	10916,8 (10000,2-11917,5)	1980,7 (1906,0-2058,4)
Дорослі	73	150 мг	12739,1 (11600,6-13989,3)	2050,4 (1957,9-2147,3)

10 QD: раз на день

За відсутності клінічних даних про фармакокінетику та ефективність тразодону для дітей модель РВРК була корисною для прогнозування початкової дози, що забезпечило можливість етичного та регуляторного затвердження для клінічного випробування.

15 Фактично традиційні алометричні способи прогнозування дози у дітей часто бувають неточними, оскільки вони ґрунтуються на змінах маси тіла (BW) без врахування впливу дозрівання у ранньому дитинстві на склад організму, дозрівання органів та онтогенез видалення ферментів, які в цілому є нелінійними з віком.

Приклад 4. Клінічна оцінка лікування з застосуванням низької дози тразодону у педіатричній популяції

20 Три різні дози, 0,25 / 0,4 та 0,5 мг/кг/день, вводили перед сном з фруктовим соком (в об'ємі приблизно 200 мл) у педіатричній популяції віком від 2 до 17 років.

Багатоцентрове, рандомізоване одиночне сліпе дослідження II фази у паралельних групах було сплановано на основі прогнозу, описаного у попередньому Прикладі 3, для оцінки взаємного зв'язку фармакокінетики та РКРД тразодону після одиної та повторної пероральних доз у дітей віком від 2 до ≤ 17 років, які страждали від безсоння через порушення розвитку нервової системи (NDD: розлад аутистичного спектра, розумова відсталість або синдром дефіциту уваги та гіперактивності). Одиночне сліпе дослідження II фази досі триває.

Первинна мета цього дослідження полягає в оцінці фармакокінетики (РК) тразодону після одиної та повторної доз у пацієнтів віком від 2 до ≤ 17 років.

Серед вторинних цілей цього дослідження – встановлення фармакокінетичного-фармакодинамічного (РКРД) взаємозв'язку тразодону, який оцінювали з застосуванням актиграфічних засобів, та визначення обґрунтування доз для дітей та підлітків у віці від 2 до ≤ 17 років з врахуванням діапазону терапевтичного впливу у дорослих.

Для оцінки результатів також застосовують батьківський щоденник.

Це клінічне дослідження II фази передбачено для оцінки фармакокінетики та фармакодинаміки 3-дозового рівня тразодону у дітей з безсонням, на яке впливають NDD. Щонайменше 36 пацієнтів випадково розподіляють (принаймні 30 оцінюваних пацієнтів, по 10 для кожної експериментальної групи; принаймні 10 оцінюваних пацієнтів віком від 2 до ≤ 5 років, 10 оцінюваних пацієнтів віком від 6 до ≤ 11 років, 10 оцінюваних пацієнтів віком від 12 до ≤ 17 років; принаймні 3 пацієнти для кожної вікової та експериментальної групи).

Пацієнтів спочатку зараховують до однієї з 3-х експериментальних груп. Пацієнти в експериментальних групах 2 та 3 отримують 0,25 мг/кг/день протягом 3 днів з наступною вищою підтримувальною дозою протягом 7 днів:

- Експериментальна група 1: 0,25 мг/кг/день (у дні з 1 по 10)

- Експериментальна група 2: 0,4 мг/кг/день (0,25 мг/кг/день у дні з 1 по 3 і 0,4 мг/кг/день у дні з 4 по 10)

- Експериментальна група 3: 0,5 мг/кг/день (0,25 мг/кг/день у дні з 1 по 3 і 0,5 мг/кг/день у дні з 4 по 10).

Пацієнтів, які відповідали вимогам для участі в дослідженні при першому візиті (1-й день, рандомізація – перша доза) приймали у клініку при 2-му з 3-х візитів згідно з індивідуальною схемою забирання фармакокінетичних зразків. Через вимогу нечастого забирання зразків кожен пацієнт загалом здає 5 фармакокінетичних зразків.

Латентність сну та загальний час сну записували шляхом актиграфії, починаючи з 3-х послідовних днів до 1-го візиту до закінчення лікування.

Проміжний аналіз виконували після завершення оцінки 18 пацієнтів для з'ясування можливості визначення відповідних фармакокінетичних параметрів з належною точністю на основі зібраних даних. 18 пацієнтів розподіляють по експериментальних групах таким чином: 3 пацієнти в експериментальній групі 1, 5 пацієнтів в експериментальній групі 2, 10 пацієнтів в експериментальній групі 3.

Попередні висновки щодо фармакокінетики:

Фармакокінетика тразодону може бути описана з застосуванням фармакокінетичної моделі популяції на основі даних для дорослих суб'єктів. Було з'ясовано, що мінливість оцінних значень кліренсу між окремими суб'єктами є значно вищою за ту, яку спостерігали раніше у дорослого суб'єкта. Загалом фармакокінетика тразодону була дозопропорційною, і відхилень не спостерігали, що має свідчити про додаткові джерела мінливості диспозиції лікарського засобу у педіатричній популяції.

Попередні висновки: кореляція РКРД

Актиграфічні дані показали, що, незважаючи на діагноз безсоння, час латентного сну на базовому рівні був нульовим у багатьох пацієнтів. Дослідний аналіз даних показує, що значна частка пацієнтів, включених до дослідження, мала високий показник загального часу сну на базовому рівні (> 7 годин). Виявлення ефекту лікування у цій підгрупі пацієнтів може бути важчим.

Попри всі ці міркування, спостерігали кореляцію між вторинними фармакокінетичними параметрами та відносними змінами загального часу сну порівняно з базовим рівнем. Первинні фармакокінетичні параметри для тразодону після одноразового та повторного перорального введення тразодону включають позірний пероральний кліренс (CL/F), позірний об'єм розподілу (Vd/F) та константу швидкості поглинання (Ka). Вторинні параметри виводять з прогнозованих профілів моделі: площі під кривою концентрації у плазмі, екстрапольованої до нескінченного часу (AUC), максимальної концентрації у плазмі (C_{max}), мінімальної концентрації у плазмі (C_{min}), максимальної концентрації у плазмі у стійкому стані (C_{ss}), нижньої концентрації у плазмі (C_{trough}), часу, в який досягається C_{max} (T_{max}).

Оцінка сукупного загального часу сну вказує на дещо довший час сну у пацієнтів, які зазнають більшого впливу тразодону. Збільшення загального часу сну виявляється через зсув у розподілі загального часу сну під час 3-го візиту, коли малу частку пацієнтів, які отримували дозу 0,4 та 0,5 мг/кг, досягали загального часу сну > 9 годин.

5 Приклад 5. Терапевтична схема (прогностичний приклад)

Визначають різні терапевтичні схеми та дози для лікування від гострого та хронічного безсоння залежно від цільової популяції NDD:

10 Визначають різні терапевтичні схеми та дози для лікування від гострого та хронічного безсоння залежно від цільової популяції NDD: 0,2-0,6 мг/кг/день, в оптимальному варіанті 0,4-0,6 мг/кг/день для пацієнтів віком від 2 до 17 років (до 18-го дня народження).

15 Однак, з врахуванням хронічного характеру безсоння при NDD, і оскільки тразодон виявився ефективним вже у перші дні застосування (Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. Innov Clin Neurosci. 2017; 14(7-8): 24-34), існує можливість застосування тразодону з кращими результатами у хронічному терапевтичному режимі та періодичної переоцінки на основі потреб пацієнтів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Тразодон або його сіль для лікування безсоння у педіатричній популяції, хворої на розумову відсталість або порушення розвитку нервової системи (NDD), у дозі від 0,2 до 0,6 мг/кг/пацієнт.
2. Тразодон або його сіль за п. 1, де NDD вибране з групи, що включає: розлад аутистичного спектра (ASD), розумову відсталість та синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).
3. Тразодон або його сіль за п. 1 або 2, де введення передбачається один раз на день.
- 25 4. Тразодон або його сіль за будь-яким із пп. 1-3, де введення передбачається перед сном.
5. Тразодон або його сіль за будь-яким із пп. 1-4, що додатково включає принаймні один лікарський засіб, вибраний з групи, що включає: антипсихотичні засоби першого покоління, антипсихотичні засоби другого покоління, антидепресанти, бензодіазепіни, протиепілептичні засоби, стабілізатори настрою, психостимулятори, спазмолітичні засоби.
- 30 6. Тразодон або його сіль за п. 5, де вказаним антипсихотичним засобом першого покоління є галоперидол, вказаним антипсихотичним засобом другого покоління є оланзапін, вказаним антидепресантом є амітриптилін, вказаним бензодіазепіном є лоразепам, вказаним протиепілептичним засобом є габапентин, вказаним стабілізатором настрою є літій, вказаним психостимулятором є метилфенідат, а вказаними спазмолітиками є біпериден і атомоксетин.
- 35 7. Рідка педіатрична фармацевтична композиція, що включає тразодон або його сіль у концентрації від 0,1 до 0,9 % маса/об'єм, воду та прийнятні у педіатрії допоміжні речовини, вибрані з групи, що містить: PEG - 0-5 % маса/об'єм, гліцерин - 20-30 % маса/об'єм, пропіленгліколь - 5-10 % маса/об'єм, та сахароза - 30-40 % маса/об'єм, де зазначені прийнятні у педіатрії допоміжні речовини забезпечують максимальну добову дозу (MDI), яка є нижчою за прийнятну добову дозу (ADI).
- 40 8. Фармацевтична композиція за п. 7, де концентрація тразодону становить від 0,18 до 0,3 % маса/об'єм.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 7-8 у формі сиропу.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що вказаний PEG-400 знаходиться в концентрації 2-4 % маса/об'єм, вказаний гліцерин - в концентрації 23-28 %
- 45 маса/об'єм, вказаний пропіленгліколь - в концентрації 6-8 % маса/об'єм, а зазначена сахароза - в концентрації 33-38 % маса/об'єм.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 7-10 для лікування безсоння у педіатричній популяції, хворої на розумову відсталість або порушення розвитку нервової системи (NDD).