

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **029767**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2018.05.31	(51) Int. Cl. <i>A61K 31/27</i> (2006.01) <i>A61K 31/407</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 25/08</i> (2006.01) <i>A61P 25/22</i> (2006.01) <i>A61K 31/53</i> (2006.01) <i>A61K 31/165</i> (2006.01) <i>A61K 31/4015</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 201401271	
(22) Дата подачи заявки 2013.05.16	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ (1r,4r)-6'-ФТОР-N,N-ДИМЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-4',9'-ДИГИДРО-3'Н-СПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,1'-ПИРАНО[3,4,b]ИНДОЛ]-4-АМИН И АНТИКОНВУЛЬСАНТ

(31) 12003898.9; 13159330.3	(56) US-A1-2008125475
(32) 2012.05.18; 2013.03.15	US-A1-2011319440
(33) EP	WO-A1-2005066183
(43) 2015.05.29	US-A-6117900
(86) PCT/EP2013/001471	DE-A1-102009013613
(87) WO 2013/170972 2013.11.21	US-A1-2004192690
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)	US-A1-2009298947
	US-A1-2011027359
	WO-A1-2008108639
(72) Изобретатель: Фрош Штефани, Линц Клаус, Кристоф Томас (DE)	
(74) Представитель: Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В. (RU)	

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первый фармакологически активный ингредиент, выбранный из (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амина и его физиологически приемлемых солей, и второй фармакологически активный ингредиент, который представляет собой антиконвульсант, выбранный из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам, карбамазепин и их физиологически приемлемые соли.

B1

029767

029767

B1

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первый фармакологически активный ингредиент, которые выбирают из (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амина и его физиологически приемлемых солей, и второй фармакологически активный ингредиент, который представляет собой антиконвульсант, выбранный из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам, карбамазепин, сультиам, фенацемид, фельбамат, топирамат, фенетурид, бриварацетам, селектрацетам, зонисамид, стирипентол, бекламид, мексилетин, ральфинамид, метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал, этотоин, фенитоин, аминоксидифенилгидантоин) валериановую кислоту, мефенитоин, фосфенитоин, параметадион, триметадион, этадион, этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид, клоназепам, лоразепам, диазепам, клобазам, окскарбазепин, эсликарбазепин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроамид, γ -аминомасляную кислоту, прогабид, тиагабин и их физиологически приемлемые соли.

(1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его соответствующие физиологически приемлемые соли, также как и способы их изготовления, являются хорошо известными, например, из WO 2004/043967 и WO 2008/040481. Соединения показывают анальгезирующие свойства и являются особенно подходящими для лечения острой, висцеральной, нейропатической или хронической (ноцицептивной) боли.

Антиконвульсанты, такие как ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам и карбамазепин, используют для лечения различных неврологических и психических расстройств.

Хотя оба из упомянутых выше классов веществ являются терапевтически эффективными, тем не менее могут иметь место побочные действия, особенно после их продолжительного применения или когда их применяют в высоких дозах.

Кроме того, известно, что определенные комбинации фармакологически активных соединений проявляют сверхаддитивное (синергическое) терапевтическое действие после их применения. Преимущество этих особых случаев состоит в том, что общая доза и соответственно риск нежелательных побочных действий могут быть снижены.

В дополнительном аспекте два фармакологически активных соединения, которые проявляют синергическое действие, могут быть объединены в одной отдельной фармацевтической лекарственной форме, например таблетке, повышая, таким образом, соблюдение больным режима и схемы лечения.

Задачей изобретения было обеспечить фармацевтические композиции, которые имеют преимущества по сравнению с фармацевтическими композициями предшествующего уровня техники. В частности, фармацевтические композиции должны обеспечивать быстрое терапевтическое действие, а также должны иметь высокую переносимость, хорошее соблюдение режима лечения и безопасность.

Указанная задача была достигнута с помощью объекта формулы изобретения.

Неожиданно было выявлено, что фармацевтическая композиция, содержащая (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и антиконвульсант, такой как ретигабин, является полезной для лечения боли, в частности хронической боли, в частности нейропатической боли.

Кроме того, неожиданно было выявлено, что указанная композиция показывает синергическое терапевтическое действие после применения. Вследствие этого общая применяемая доза может быть снижена, таким образом, будет происходить меньше нежелательных побочных действий.

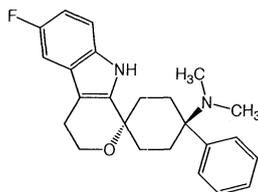
Первый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) первый фармакологически активный ингредиент, выбранный из (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амина и его физиологически приемлемых солей, и

б) второй фармакологически активный ингредиент, который представляет собой антиконвульсант, выбранный из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам, карбамазепин, сультиам, фенацемид, фельбамат, топирамат, фенетурид, бриварацетам, селектрацетам, зонисамид, стирипентол, бекламид, мексилетин, ральфинамид, метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал, этотоин, фенитоин, аминоксидифенилгидантоин) валериановую кислоту, мефенитоин, фосфенитоин, параметадион, триметадион, этадион, этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид, клоназепам, лоразепам, диазепам, клобазам, окскарбазепин, эсликарбазепин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроамид, γ -аминомасляную кислоту, прогабид, тиагабин, и их физиологически приемлемые соли.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент, выбранный из (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амина и его физиологически приемлемых солей.

В целях описания (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), которое также может быть упомянуто как 1,1-(3-диметиламино-3-феншшентаметиле)-6-фтор-1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол (транс)



(I).

Определение первого фармакологически активного ингредиента включает (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде свободного основания, т.е. соединение в соответствии с формулой (I), в любой из возможных форм, включая сольваты, сокристаллы и полиморфы, и их физиологически приемлемые соли, в частности соли присоединения кислот и соответствующие сольваты, сокристаллы и полиморфы.

Фармакологически активный ингредиент (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин может присутствовать в фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в виде физиологически приемлемой соли, предпочтительно соли присоединения кислоты, при этом может применяться любая подходящая кислота, способная к образованию такой соли присоединения.

Превращение (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в соответствующую соль присоединения, например, посредством реакции с подходящей кислотой, может быть осуществлено способом, хорошо известным специалистам в данной области техники. Подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, миндальную кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, глутаминовую кислоту и/или аспарагиновую кислоту. Образование соли предпочтительно осуществляют в растворителе, например в простом диэтиловом эфире, простом диизопропиловом эфире, алкилацетатах, ацетоне и/или 2-бутаноне. Более того, триметилхлорсилан в водном растворе также является подходящим для изготовления гидрохлоридов.

В предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде свободного основания, т.е. соединение в соответствии с формулой (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде физиологически приемлемой соли присоединения кислоты, в частности гидрохлорид, гемицитрат или соль малеиновой кислоты.

До тех пор пока не будет явным образом указано иное, все количества первого фармакологически активного ингредиента, указанные далее, представлены в соответствии с соответствующим количеством (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде свободного основания, т.е. соединения в соответствии с формулой (I).

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит второй фармакологически активный ингредиент, который представляет собой антиконвульсант, выбранный из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам, карбамазепин, сультам, фенацеид, фелбамаат, топирамат, фенетурин, бриварацетам, селектрацетам, зонисамид, стирипентол, бекламид, мексилетин, ральфинамид, метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал, этотоин, фенитоин, аминоксифен, валериановую кислоту, мефенитоин, фосфенитоин, параметадион, триметадион, этадион, этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид, клоназепам, лоразепам, диазепам, клобазам, окскарбазепин, эликарбазепин, руфинамид, вальпроовую кислоту, вальпроамид, γ -аминомасляную кислоту, прогабид, тиагабин и их физиологически приемлемые соли.

Определение второго фармакологически активного ингредиента включает упомянутые выше антиконвульсанты в любой из возможных форм, включая любые энантиомеры, если это применимо, сольваты, пролекарства, сокристаллы и полиморфы и их физиологически приемлемые соли, в частности соли присоединения кислот и соответствующие сольваты, сокристаллы и полиморфы.

Физиологически приемлемые соли включают соответствующие соли присоединения кислот, а также соответствующие соли металлов, если это применимо. Это может быть осуществлено способом, хорошо известным специалистам в данной области техники, например посредством реакции с подходящей кислотой или посредством реакции с подходящим основанием или солью металла соответственно. Подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, миндальную кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, глутаминовую кислоту и/или аспарагиновую кислоту. Более того, триметилхлорсилан в водном растворе также является подходящим для изготовления гидрохлоридов. Подходящие

основания включают, но не ограничиваются ими, неорганические основания, включая гидроксиды натрия, калия, кальция, магния, алюминия и цинка; и органические основания, такие как триэтиламин, триметиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, морфолин, N-метилпиперидин, имидазол и аммиак. Подходящие соли металлов включают, но не ограничиваются ими, щелочные соли, такие как соли натрия, калия или литий-фосфат, сульфат, метансульфонат, формат, ацетат, оксалат, сукцинат, тартрат, манделат, фумарат, лактат, цитрат, глутамат, аспаргат и/или силилы, также как и соли щелочно-земельных металлов, в частности соли магния и кальция, включая такие их соли, как фосфат, сульфат, метансульфонат, формат, ацетат, оксалат, сукцинат, тартрат, манделат, фумарат, лактат, цитрат, глутамат, аспаргат и/или силил. Образование соли предпочтительно осуществляют в растворителе, например в простом диэтиловом эфире, простом диизопропиловом эфире, в алкилацетатах, ацетоне и/или 2-бутаноне.

В качестве пролекарств особенно предпочтительными являются амиды, эфиры и сложные эфиры. Подходящие способы выбора и изготовления пролекарства заданного вещества, например, описаны в "Textbook of Drugs Design and Discovery", 3-е издание, 2002, раздел 14, с. 410-458, издатели Krogsgaard-Larsen et al., Taylor and Francis.

В предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент выбран из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам, сультиам, фенацеид, фельбамат, топирамат, фенетурид, бриварацетам, селектрацетам, зонисамид, стирипентол, бекламид, мексилетин, ральфинамид и их физиологически приемлемые соли.

В другом предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой бензодиазепиновое производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает лоразепам, диазепам, клоназепам, клобазам и их физиологически приемлемые соли.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой барбитуратное производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал и их физиологически приемлемые соли.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой гидантоиновое производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает этотоин, фенитоин, аминоксид(дифенилгидантоин)валериановую кислоту, мефенитоин, фосфенитоин, и их физиологически приемлемые соли.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой оксазолидиновое производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает параметадион, триметадион, этадион и их физиологически приемлемые соли. В предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой сукцинимидное производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид и их физиологически приемлемые соли. В другом предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой карбоксамидное производное, предпочтительно выбранное из группы, которая включает карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, руфинамид и их физиологически приемлемые соли.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой производное жирной кислоты, предпочтительно выбранное из группы, которая включает вальпроевую кислоту, кальпромид, γ -аминомасляную кислоту, прогабид, тиагабин и их физиологически приемлемые соли.

В особенно предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент выбран из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакосамид, леветирацетам и карбамазепин.

Если четко не обозначено иначе, все количества второго фармакологически активного ингредиента, указанные ниже, предоставлены в соответствии с соответствующим количеством свободного соединения.

В предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин или его физиологически приемлемую соль, в частности его гидрохлорид; дигидрохлорид является особенно предпочтительным.

В другом предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой карбамазепин или его физиологически приемлемую соль.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ламотригин или его физиологически приемлемую соль.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой леветирацетам или его физиологически приемлемую соль.

В еще одном дополнительном предпочтительном варианте осуществления второй фармакологически активный ингредиент представляет собой лакосамид или его физиологически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде свободного основания, т.е. соединение в соответствии с формула (I), и второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде свободного основания, т.е. соединение в соответствии с формула (I), и второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин в виде гидрохлорида, предпочтительно моногидрохлорида или дигидрохлорида; ретигабиновый дигидрохлорид является особенно предпочтительным.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде физиологически приемлемой соли присоединения кислоты, в частности гидрохлорида, гемицитрата или малеата, и второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде физиологически приемлемой соли присоединения кислоты, в частности гидрохлорида, гемицитрата или малеата, и второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин в виде гидрохлорида, предпочтительно моногидрохлорида или дигидрохлорида; ретигабиновый дигидрохлорид является особенно предпочтительным.

В случае, когда второй фармакологически активный ингредиент содержит кислотную группу, такую как карбоксильная или амидная группа, он может вступать в реакцию с первым фармакологически активным ингредиентом в соответствии с формулой (I), образуя соль, которая включает оба фармакологически активных ингредиента.

Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит первый и второй фармакологически активные ингредиенты в виде соли, образованной из указанных двух фармакологически активных ингредиентов. Такое образование соли могут быть частичным, т.е. фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит один или оба указанных фармакологически активных ингредиента, также в их несольевом виде, или образование соли может в основном быть полным.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением.

Первый и второй фармакологически активные ингредиенты обычно содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое является терапевтически эффективным количеством, варьируется в зависимости от фармакологически активных ингредиентов, состояния, подлежащего лечению, серьезности указанного состояния, пациента, подлежащего лечению, а также в зависимости от того, составлена ли фармацевтическая лекарственная форма для немедленного или контролируемого высвобождения.

В предпочтительном варианте осуществления содержание первого фармакологически активного ингредиента в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно составляет по большей мере 10 мас.%, или по большей мере 5 мас.%, или по большей мере 3 мас.%, или по большей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по большей мере 0,8 мас.%, еще более предпочтительно по большей мере 0,5 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно по большей мере 0,2 мас.%, даже более предпочтительно по большей мере 0,1 мас.%, наиболее предпочтительно по большей мере 0,05 мас.% и, в частности, по большей мере 0,01 мас.%, или по большей мере 0,005 мас.%, или по большей мере 0,001 мас.%

В предпочтительном варианте осуществления содержание второго фармакологически активного ингредиента в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно составляет по большей мере 95 мас.%, более предпочтительно по большей мере 80 мас.%, еще более предпочтительно по большей мере 70 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно по большей мере 60 мас.%, даже более предпочтительно по большей мере 55 мас.%, наиболее предпочтительно по большей мере 50 мас.% и, в частности, по большей мере 45 мас.%

В предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой бензодиазепиновое производное, содержание второго фармакологически активного ингредиента в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно составляет по большей мере 40 мас.%, еще более предпочтительно по большей мере 20 мас.%, даже более предпочтительно по большей мере 15 мас.%, наиболее предпочтительно по большей мере 10 мас.% и, в частности, по большей мере 5 мас.%

В предпочтительном варианте осуществления содержание первого фармакологически активного

1:400000 до 1:600000.

В еще более дополнительном предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее соотношение массы первого фармакологически активного ингредиента к массе второго фармакологически активного ингредиента находится в пределах диапазона, который составляет от 1:100000 до 1:1000000, более предпочтительно от 1:250000 до 1:980000, еще более предпочтительно от 1:500000 до 1:960000, наиболее предпочтительно от 1:600000 до 1:950000 и, в частности, от 1:700000 до 1:900000.

Предпочтительно в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:2 до 1:1000000 и более предпочтительно от 1:5 до 1:100000.

В предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой бензодиазепиновое производное, в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:2 до 1:2000, более предпочтительно от 1:3 до 1:1500, еще более предпочтительно от 1:4 до 1:1000, наиболее предпочтительно от 1:5 до 1:750 и, в частности, от 1:5 до 1:100 или 1:100 до 1:750.

В другом предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:100 до 1:10000, более предпочтительно от 1:200 до 1:7500, еще более предпочтительно от 1:500 до 1:5000, наиболее предпочтительно от 1:750 до 1:2500 и, в частности, от 1:900 до 1:2000.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:1000 до 1:100000, более предпочтительно от 1:2000 до 1:80000, еще более предпочтительно от 1:4000 до 1:50000, еще более предпочтительно от 1:6000 до 1:20000, наиболее предпочтительно от 1:8000 до 1:15000 и, в частности, от 1:9000 до 1:12500.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:5000 до 1:500000, более предпочтительно от 1:10000 до 1:400000, еще более предпочтительно от 1:20000 до 1:300000, наиболее предпочтительно от 1:40000 до 1:250000 и, в частности, от 1:50000 до 1:200000.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:100000 до 1:1900000, более предпочтительно от 1:250000 до 1:1800000, еще более предпочтительно от 1:300000 до 1:700000, наиболее предпочтительно от 1:350000 до 1:650000 и, в частности, от 1:400000 до 1:600000.

В еще более дополнительном предпочтительном варианте осуществления в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соответственно соответствующее молярное соотношение первого фармакологически активного ингредиента ко второму фармакологически активному ингредиенту находится в пределах диапазона, который составляет от 1:100000 до 1:1000000, более предпочтительно от 1:250000 до 1:980000, еще более предпочтительно от 1:500000 до 1:960000, наиболее предпочтительно от 1:600000 до 1:950000 и, в частности, от 1:700000 до 1:900000.

Количества первого и второго фармакологически активных ингредиентов, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, могут варьироваться в зависимости от различных факторов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например от массы пациента, способа введения, серьезности заболевания и подобного.

Как правило, оба фармакологически активных ингредиента, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, могут применяться в количествах до их максимальной дневной дозы, которая является известной специалистам в данной области техники. Напри-

мер, в качестве второго фармакологически активного ингредиента ретигабин может предпочтительно вводиться пациенту в максимальной дневной дозе, которая составляет до 1200 мг, тогда как лоразепам может предпочтительно вводиться пациенту только в максимальной дневной дозе, которая составляет до 7.5 мг, и фельбамат может предпочтительно вводиться пациенту в максимальной дневной дозе, которая составляет до 2400 мг.

Когда применяют предписанным способом, например один раз в день или два раза в день, то фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением и фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением соответственно предпочтительно содержат первый и второй фармакологически активные ингредиенты независимо друг от друга в количестве, которое соответствует 75 ± 15 мас.%, 75 ± 10 мас.%, 75 ± 5 мас.%, 50 ± 15 мас.%, 50 ± 10 мас.%, 50 ± 5 мас.%, 25 ± 15 мас.%, 25 ± 10 мас.% или 25 ± 5 мас.% от соответствующей максимальной дневной дозы первого и второго фармакологически активных ингредиентов соответственно.

Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 0.1 до 5000 мкг, более предпочтительно 0.1-2500 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 1.0-1000 мкг, еще более предпочтительно 10-800 мкг, наиболее предпочтительно 15-600 мкг и, в частности, 20-440 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 13 ± 12 мкг, более предпочтительно 13 ± 10 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 13 ± 8 мкг, еще более предпочтительно 13 ± 6 мкг, даже более предпочтительно 13 ± 5 мкг, наиболее предпочтительно 13 ± 4 мкг и, в частности, 13 ± 3 мкг.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 20 ± 15 мкг, более предпочтительно 20 ± 13 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 20 ± 12 мкг, еще более предпочтительно 20 ± 10 мкг, даже более предпочтительно 20 ± 8 мкг, наиболее предпочтительно 20 ± 6 мкг и, в частности, 20 ± 5 мкг.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 40 ± 35 мкг, более предпочтительно 40 ± 30 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 40 ± 25 мкг, еще более предпочтительно 40 ± 20 мкг, даже более предпочтительно 40 ± 15 мкг, наиболее предпочтительно 40 ± 10 мкг и, в частности, 40 ± 5 мкг.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 60 ± 50 мкг, более предпочтительно 60 ± 40 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 60 ± 30 мкг, еще более предпочтительно 60 ± 20 мкг, наиболее предпочтительно 60 ± 10 мкг и, в частности, 60 ± 5 мкг.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 80 ± 70 мкг, более предпочтительно 80 ± 60 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 80 ± 50 мкг, еще более предпочтительно 80 ± 40 мкг, даже более предпочтительно 80 ± 20 мкг, наиболее предпочтительно 80 ± 10 мкг и, в частности, 80 ± 5 мкг.

В еще дополнительном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 100 ± 90 мкг, более предпочтительно 100 ± 80 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 100 ± 60 мкг, еще более предпочтительно 100 ± 40 мкг, даже более предпочтительно 100 ± 20 мкг, наиболее предпочтительно 100 ± 10 мкг и, в частности, 100 ± 5 мкг.

В еще более дополнительном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 120 ± 100 мкг, более предпочтительно 120 ± 80 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 120 ± 60 мкг, еще более предпочтительно 120 ± 40 мкг, даже более предпочтительно 120 ± 20 мкг, наиболее предпочтительно 120 ± 10 мкг и, в частности, 120 ± 5 мкг.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 150 ± 90 мкг, более предпочтительно 150 ± 80 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 150 ± 60 мкг, еще более предпочтительно 150 ± 40 мкг, даже более предпочтительно 150 ± 20 мкг, наиболее предпочтительно 150 ± 10 мкг и, в частности, 150 ± 5 мкг.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 170 ± 130 мкг, более предпочтительно 170 ± 100 мкг, еще дополнительно более предпочтительно 170 ± 80 мкг, еще более предпочтительно 170 ± 60 мкг, даже более предпоч-

1000±75 мг, наиболее предпочтительно 1000±50 мг и, в частности, 1000±25 мг.

В еще дополнительном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит второй фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 1500±500 мг, более предпочтительно 1500±400 мг, еще более предпочтительно 1500±250 мг, еще более предпочтительно 1500±100 мг, даже более предпочтительно 1500±75 мг, наиболее предпочтительно 1500±50 мг и, в частности, 1500±25 мг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит второй фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 1800±1000 мг, более предпочтительно 1800±750 мг, еще более предпочтительно 1800±500 мг, еще более предпочтительно 1800±300 мг, даже более предпочтительно 1800±200 мг, наиболее предпочтительно 1800±100 мг и, в частности, 1800±50 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит второй фармакологически активный ингредиент в дозе в пределах диапазона, который составляет 2000±1000 мг, более предпочтительно 2000±750 мг, еще более предпочтительно 2000±500 мг, еще более предпочтительно 2000±300 мг, даже более предпочтительно 2000±200 мг, наиболее предпочтительно 2000±100 мг и, в частности, 2000±50 мг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма содержит ретигабин или его физиологически приемлемую соль в качестве второго фармакологически активного ингредиента в дозе в пределах диапазона, который составляет 200 до 1500 мг, более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 300 до 1400 мг, даже более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 400 до 1300 мг, наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 500 до 1200 мг и, в частности, в пределах диапазона, который составляет от 600 до 1000 мг.

В фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением доза первого фармакологически активного ингредиента находится предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:20 до 20:1 от количества, которое является равноэффективной дозой второго фармакологически активного ингредиента. В этом отношении "равноэффективная" предпочтительно означает дозу, которая будет необходима для достижения эквивалентного желательного терапевтического действия, когда ингредиент применяют отдельно. Специалист в данной области техники знает, что, когда желательное терапевтическое действие представляет собой анальгезирующее действие, то равноэффективную дозу определяют по отношению к анальгезирующим свойствам первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологического ингредиента.

Например, когда доза второго фармакологически активного ингредиента, который содержится в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, составляет, например, 30 мг и обеспечивает анальгезирующее действие E, когда ингредиент применяют в этой дозе отдельно и когда равноэффективное количество первого фармакологически активного ингредиента, т.е. количество, необходимое для того, чтобы обеспечить то же анальгезирующее действие E, когда его применяют отдельно, будет, например, составлять 4 мкг, то доза первого фармакологически активного ингредиента, который содержится в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, может варьироваться от 0.2 мкг (4 мкг/20) до 80 мкг (20/4 мкг).

В предпочтительном варианте осуществления доза первого фармакологически активного ингредиента находится в пределах диапазона, который составляет от 1:15 до 15:1, предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:10 до 10:1, более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:8 до 8:1, еще дополнительно более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:6 до 6:1, еще более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:4 до 4:1, наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:3 до 3:1, и, в частности, предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 1:2 до 2:1, от количества, которое является равноэффективной дозой второго фармакологически активного ингредиента.

Подходящие способы применения фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются ими, пероральное, внутривенное, интраперитонеальное, интрадермальное, трансдермальное, интратекальное, внутримышечное, интраназальное, трансмукозальное, подкожное, местное и/или ректальное применение. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для перорального применения.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для парентерального, в частности, внутривенного, интраперитонеального, интратекального, внутримышечного или подкожного применения.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением и фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением соответственно могут быть твердыми, мягкими или жидкими.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением и фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением соответственно могут содержать вспомогательные вещества, например наполнители, заполнители, растворители, разбавители, красители, и/или связывающие вещества.

Выбор вспомогательных веществ и их количеств, которые должны применяться, зависит, например, от того, каким образом первый и второй фармакологически активные ингредиенты будут применяться, например, перорально, внутривенно, интраперитонеально, интрадермально, трансдермально, интратекально, внутримышечно, интраназально, трансмукозально, подкожно, ректально или местно.

Подходящие вспомогательные вещества, в частности, представляют собой любые вещества, известные специалисту в данной области техники, которые являются полезными для изготовления галеновых лекарственных форм. Примеры подходящих вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими: воду, этанол, 2-пропанол, глицерол, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, глюкозу, фруктозу, лактозу, сахарозу, декстрозу, мелассу, крахмал, модифицированный крахмал, желатину, сорбитол, инозитол, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, шеллак, цетиловый спирт, поливинилпирролидон, парафины, воски, природные и синтетические смолы, гуммиарабик, альгинаты, декстран, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат цинка, глицеролстеарат, лаурилсульфат натрия, пищевые масла, кукурузное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, соевое масло, лецитин, лактат натрия, сложный полиоксиэтиленовый эфир жирной кислоты и сложный полипропиленовый эфир жирной кислоты, сложный сорбитановый эфир жирной кислоты, сорбиновую кислоту, бензойную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, дубильную кислоту, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, оксид магния, оксид цинка, кремния диоксид, оксид титана, диоксид титана, сульфат магния, сульфат цинка, сульфат кальция, карбонат калия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, бромид калия, йодид калия, тальк, каолин, пектин, кроссповидон, агар и бентонит.

Фармацевтические лекарственные формы, которые являются подходящими для перорального применения, включают, но не ограничиваются ими, таблетки, шипучие таблетки, жевательные таблетки, драже, капсулы, капли, экстракты и сиропы. Пероральные фармацевтические лекарственные формы также могут быть представлены в виде множества частиц, например, такие как гранулы, пеллеты, шарики, кристаллы и подобные, необязательно спрессованные в таблетку, наполненные в капсулу, наполненные в саше или суспендированные в подходящей жидкой среде. Пероральные фармацевтические лекарственные формы также могут быть снабжены кишечнорастворимой оболочкой.

Фармацевтические лекарственные формы, которые являются подходящими для парентерального, наружного и ингаляционного применения, включают, но не ограничиваются ими, растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты и спреи.

Суппозитории являются подходящей фармацевтической лекарственной формой для ректального применения. Лекарственные формы в виде депо-формы, в растворенном виде, например, в пластыре, необязательно с добавлением веществ, которые способствуют проникновению в кожу, представляют собой примеры подходящих лекарственных форм для чрескожного применения.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой таблетку.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения шесть раз в день, пять раз в день, четыре раз в день, три раза в день, два раза в день, один раз в день или менее часто.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения один раз в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой карбамазепин, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения один или два раза в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ламотригин, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения один или два раза в день.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения несколько раз в день, в частности два раза в день, три раза в день или вплоть до шести раз в день.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой леветирацетам, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения несколько раз в день, в частности два раза в день, три раза в день или вплоть до шести раз в день.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда второй фармакологически активный ингредиент представляет собой лакосамид, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения несколько раз в день, в частности два раза в день, три раза в день или вплоть до шести раз в день.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в

соответствии с изобретением предназначена для применения три раза в день.

В целях описания "применение три раза в день" (tid) предпочтительно означает, что фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением адаптирована для последовательного применения в соответствии со схемой, содержащей применение трех фармацевтических лекарственных форм на день, где интервал времени между последовательным применением двух фармацевтических лекарственных форм составляет по меньшей мере 3 ч, предпочтительно по меньшей мере 4 ч, более предпочтительно не менее 6 ч и, в частности, приблизительно 8 ч.

В целях описания "применение два раза в день" (bid) предпочтительно означает, что фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением адаптирована для последовательного применения в соответствии со схемой, содержащей применение двух фармацевтических лекарственных форм на день, где интервал времени между последовательным применением двух фармацевтических лекарственных форм составляет по меньшей мере 6 ч, предпочтительно по меньшей мере 8 ч, более предпочтительно по меньшей мере 10 ч и, в частности, приблизительно 12 ч.

В целях описания "применение один раз в день" (sid) предпочтительно означает, что фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением адаптирована для последовательного применения в соответствии со схемой, содержащей применение одной фармацевтической лекарственной формы на день, где интервал времени между последовательным применением двух фармацевтических лекарственных форм составляет по меньшей мере 18 ч, предпочтительно по меньшей мере 20 ч, более предпочтительно по меньшей мере 22 ч и, в частности, приблизительно 24 ч.

Специалист в данной области техники вполне осознает, что приведенные выше схемы применения могут быть реализованы посредством применения одной фармацевтической лекарственной формы, содержащей полное количество первого фармакологически активного ингредиента и полное количество второго фармакологически активного ингредиента, подлежащих применению на определенный момент времени, или в качестве альтернативы посредством применения нескольких единиц дозирования, т.е. двух, трех или более единиц дозирования, при этом сумма нескольких единиц дозирования включает полное количество первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента, подлежащих применению на указанный определенный момент времени, где отдельные единицы дозирования адаптированы для одновременного применения или применения в пределах короткого периода времени, например в пределах 5, 10 или 15 мин.

Далее, дозы первого и второго фармакологически активных ингредиентов выражают в соответствии с количеством предписанных применений "n" на день, т.е. количеством применений фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением в течение 24 ч. Как пример, $100/n$ мкг в случае применения один раз в день ($n=1$) соответствует дозе, составляющей 100 мкг, и $100/n$ мкг в случае применения два раза в день ($n=2$) соответствует дозе, составляющей 50 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения менее один раз в день ($n=1$), где фармацевтическая лекарственная форма содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $15/n$ до $100/n$ мкг, предпочтительно от $20/n$ до $80/n$ мкг, и второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $1.0/n$ до $2500/n$ мг. В соответствии с этим вариантом осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно предназначена для перорального применения предпочтительно в виде таблетки.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения несколько раз в день ($n=2, 3, 4, 5$ или 6), где фармацевтическая лекарственная форма содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $15/n$ до $100/n$ мкг, предпочтительно от $20/n$ до $80/n$ мкг, и второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $1.0/n$ до $2500/n$ мг. В соответствии с этим вариантом осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена предпочтительно для перорального применения предпочтительно в виде таблетки. Кроме того, в соответствии с этим вариантом осуществления применение три раза в день может быть особенно предпочтительным, поскольку предпочтительные дозы второго фармакологически активного ингредиента могут составлять вплоть до $2500/n$ мг, делая таблетку, содержащую например, максимум $2500/3$ мг второго фармакологически активного ингредиента, намного более удобной для соблюдения режима лечения пациента.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения один раз в день ($n=1$), где фармацевтическая лекарственная форма содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $150/n$ до $1200/n$ мкг, предпочтительно от $200/n$ до $800/n$ мкг, и второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от $1.0/n$ до $2500/n$ мг. В соответствии с этим вариантом осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена предпочтительно для перорального применения предпочтительно в виде таблетки.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена для применения несколько раз в день ($n=2, 3, 4, 5$ или 6), где

фармацевтическая лекарственная форма содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 150/п до 1200/п мкг, предпочтительно от 200/п до 800/п мкг, и второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 1.0/п до 2500/п мг. В соответствии с этим вариантом осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена предпочтительно для перорального применения предпочтительно в виде таблетки. Кроме того, в соответствии с этим вариантом осуществления применение три раза в день может быть особенно предпочтительным, поскольку предпочтительные дозы второго фармакологически активного ингредиента могут составлять вплоть до 2500/п мг, делая таблетку, содержащую, например, максимум 2500/3 мг второго фармакологически активного ингредиента, намного более удобной для соблюдения режима лечения пациента.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может обеспечивать в условиях *in vitro* немедленное высвобождение или контролируемое высвобождение первого фармакологически активного ингредиента и/или второго фармакологически активного ингредиента. Высвобождение *in vitro* предпочтительно определяют в соответствии с Европейской фармакопеей, предпочтительно способом с использованием лопастной мешалки с синкером, 75 об/мин, 37°C, 900 мл искусственного желудочного сока, рН 6,8.

Первый фармакологически активный ингредиент и/или второй фармакологически активный ингредиент могут независимо друг от друга присутствовать в фармацевтической лекарственной форме, по меньшей мере, частично в форме контролируемого высвобождения. Например, первый фармакологически активный ингредиент и/или второй фармакологически активный ингредиент могут высвобождаться из фармацевтической лекарственной формы пролонгированным образом, например, если ее применяют перорально, ректально или чрескожно. Такие фармацевтические лекарственные формы являются особенно полезными для препаратов, применяемых "один раз в день" или "два раза в день", которые должны приниматься только один раз в день, два раза в день соответственно. Подходящие материалы для контролируемого высвобождения являются хорошо известными специалистам в данной области техники.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением, обеспечивающая контролируемое высвобождение первого фармакологически активного ингредиента и/или второго фармакологически активного ингредиента, может быть изготовлена с использованием материалов, средств, устройств и процессов, которые являются хорошо известными в предшествующем уровне техники фармацевтических лекарственных форм.

Для того чтобы получить твердую фармацевтическую лекарственную форму, например, такую как таблетка, фармакологически активные ингредиенты фармацевтической композиции могут быть гранулированы с использованием фармацевтического наполнителя, например традиционных ингредиентов таблетки, таких как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбитол, тальк, стеарат магния, дикальций-фосфат или фармацевтически приемлемые смолы, а также фармацевтических разбавителей, например воды, для того чтобы составить твердую композицию, которая содержит фармакологически активные ингредиенты в гомогенном распределении. Термин "гомогенное распределение" означает, что фармакологически активные ингредиенты однородно распределены по всей композиции, так что указанная композиция может быть легко разделена на равноэффективные единицы дозирования, такие как таблетки, драже или капсулы и подобное. Затем твердую композицию разделяют на единицы дозирования. Таблетки или драже фармацевтической композиции в соответствии с изобретением также могут быть покрыты или составлены разными способами для того, чтобы обеспечить лекарственную форму с контролируемым высвобождением.

Если один из фармакологически активных ингредиентов должен высвобождаться перед другим фармакологически активным ингредиентом, например, по меньшей мере за 30 мин или 1 ч, то могут быть изготовлены фармацевтические лекарственные формы, имеющие соответствующий профиль высвобождения. Пример такой фармацевтической лекарственной формы представляет собой осмотически управляемую систему высвобождения для достижения отсроченного высвобождения либо первого, либо второго фармакологически активного ингредиента из внутренней части (сердцевины) фармацевтической лекарственной формы через покрытие, которое само по себе содержит другой фармакологически активный ингредиент, который соответственно высвобождается раньше. В системе высвобождения этого типа, которая является особенно подходящей для перорального применения, по меньшей мере часть поверхности и предпочтительно вся поверхность системы высвобождения, предпочтительно те части, которые будут входить в контакт со средой высвобождения, является/являются полупроницаемыми, предпочтительно снабжены полупроницаемым покрытием, так что поверхность(и) является/являются проницаемыми для среды высвобождения, но в основном предпочтительно полностью непроницаемы для фармакологически активного ингредиента, который содержится в сердцевине, при этом поверхность(и) и/или необязательно покрытие содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения фармакологически активного ингредиента, который содержится в сердцевине. Более того, именно та/те поверхность(и), которая находится/которые находятся в контакте со средой высвобождения, обеспечена/обеспечены покрытием, содержащим и высвобождающим другой фармакологически активный ингредиент. Это предпочтительно означает систему в виде таблетки, содержащей отверстие для высвобождения.

ния, сердцевину, содержащую первый или второй фармакологически активный ингредиент, часть полимера, который оказывает давление вследствие набухания, полупроницаемую мембрану и покрытие, содержащее другой фармакологически активный ингредиент. Варианты осуществления и примеры систем осмотически-управляемого высвобождения, например, раскрыты в патентах US 4765989, 4783337 и 4612008.

Дополнительный пример подходящей фармацевтической лекарственной формы представляет собой гель-матричную таблетку. Подходящие примеры представлены в патентах US 4389393, 5330761, 5399362, 5472711 и 5455046. Особенно подходящей является матричная лекарственная форма с замедленным высвобождением, с неоднородным распределением фармацевтической композиции, при этом, например, один фармакологически активный ингредиент, т.е. первый или второй фармакологически активный ингредиент, распределен во внешней области (части, которая входит в контакт со средой высвобождения наиболее быстро) матрицы, и другой фармакологически активный ингредиент распределен в середине матрицы. При контакте со средой высвобождения внешний матричный слой вначале (и быстро) набухает, и вначале высвобождается фармакологически активный ингредиент, который содержится там, за чем следует в значительной степени (в большей степени) контролируемое высвобождение другого фармакологически активного ингредиента. Примеры подходящей матрицы включают матрицы от 1 до 80% от массы одного или более гидрофильных или гидрофобных полимеров в качестве фармацевтически приемлемых формирователей матрицы.

Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает немедленное высвобождение первого фармакологически активного ингредиента и немедленное или контролируемое высвобождение второго фармакологически активного ингредиента.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает немедленное высвобождение обоих, первого и второго фармакологически активных ингредиентов. В этом особом случае применение несколько раз в день, в частности применение два раза в день, три раза в день или вплоть до шести раз в день является предпочтительным.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает немедленное высвобождение первого фармакологически активного ингредиента и контролируемое высвобождение второго фармакологически активного ингредиента. Указанный профиль высвобождения может быть реализован посредством применения упомянутых выше способов, например посредством системы осмотически-управляемого высвобождения, обеспечивающей первый фармакологически активный ингредиент в покрытии и второй фармакологически активный ингредиент в сердцевине, или посредством матричной лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей первый фармакологически активный ингредиент во внешнем матричном слое и второй фармакологически активный ингредиент в середине матрицы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает контролируемое высвобождение как первого, так и второго фармакологически активного ингредиента.

В дополнительном аспекте изобретения относится к применению фармацевтической композиции в соответствии с изобретением и фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением соответственно для профилактики или лечения боли, тревоги или эпилепсии.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением и фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением соответственно предназначены для применения в лечении боли, где боль предпочтительно представляет собой

периферическую, центральную или мышечно-скелетную боль; и/или острую, подострую или хроническую боль; и/или боль от умеренной до сильной; и/или нейропатическую, или психогенную, или ноцицептивную, или смешанную боль; и/или поясничную боль, висцеральную боль или головную боль; и/или послеоперационную (после хирургического вмешательства), раковую или воспалительную боль.

В целях описания "острая боль" предпочтительно относится к боли, которая длится приблизительно до 4 недель, "подострая боль" предпочтительно относится к боли, которая длится от более чем приблизительно 4 недель до приблизительно 12 недель, и "хроническая боль" предпочтительно относится к боли, которая длится на протяжении более чем приблизительно 12 недель.

Предпочтительно боль выбирают из группы, состоящей из раковой боли, периферической нейропатической боли, остеоартрита, хронической висцеральной боли, нейропатической боли (диабетическая полинейропатия, связанная с ВИЧ нейропатическая боль, посттравматическая нейропатическая боль, постгерпетическая невралгия, вызванная химиотерапией боль), невралгии опоясывающего герпеса, послеоперационной нейропатической боли, воспалительной боли, мигрени, поясничной боли, фибромиалгии и невралгии тройничного нерва.

Далее, дозы первого и второго фармакологически активных ингредиентов опять-таки выражают в соответствии с количеством применений "n" на день, т.е. количеством применений фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением в течение 24 ч.

который составляет от 150 до 650/п мкг, даже более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 250 до 550/п мкг, и наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 350 до 450/п мкг; и доза второго фармакологически активного ингредиента, который содержится в фармацевтической лекарственной форме, предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет от 200 до 1800/п мг или 1500/п мг, более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 300 до 1400/п мг, даже более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 400 до 1300/п мг, наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 500 до 1200/п мг, и в частности в пределах диапазона, который составляет от 600 до 1000/п мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда фармацевтическая лекарственная форма предназначена для применения в лечении ноцицептивной боли, и второй фармакологически активный ингредиент представляет собой бензодиазепиновое производное, доза первого фармакологически активного ингредиента, который содержится в фармацевтической лекарственной форме, предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет от 50 до 2000/п мкг, или от 50 до 1400/п мкг, или от 50 до 1200/п мкг, или от 50 до 1000/п мкг, более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 100 до 800/п мкг, еще более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 150 до 650/п мкг, даже более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 250 до 550/п мкг, и наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 350 до 450/п мкг; и доза второго фармакологически активного ингредиента, который содержится в фармацевтической лекарственной форме, предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет от 0,005 до 400/п мг или 300/п мг, более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 0,01 до 200/п мг, еще более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 0,05 до 150/п мг, еще более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 0,1 до 100/п мг, даже более предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 0,5 до 80/п мг, наиболее предпочтительно в пределах диапазона, который составляет от 0,75 до 60/п мг, и, в частности, в пределах диапазона, который составляет от 1,0 до 40/п мг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит первый и второй фармакологически активные ингредиенты в таком соотношении массы, что они будут проявлять синергическое терапевтическое действие после их введения пациенту. По этой причине термин "синергическое терапевтическое действие" может относиться к синергическому терапевтическому действию по отношению к профилактике или лечению боли (синергическое анальгезирующее действие), синергическое терапевтическое действие по отношению к профилактике или лечению тревоги (синергическое анксиолитическое действие), а также синергическое терапевтическое действие по отношению к профилактике или лечению эпилепсии (синергическое противоконвульсивное действие). Подходящие соотношения масс фармакологически активных ингредиентов, вызывающих синергическое терапевтическое действие, могут быть определены с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики боли, тревоги или эпилепсии, который включает применение предпочтительно два раза в день или один раз в день, предпочтительно пероральное применение фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением пациентом, который в этом нуждается.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его физиологически приемлемой соли с ретигабином или его физиологически приемлемой солью. Все предпочтительные варианты осуществления изобретения, которые были описаны и определены выше, также применимы к данной специфической комбинации и, таким образом, в дальнейшем не повторяются.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его физиологически приемлемой соли с ламотригином или его физиологически приемлемой солью. Все предпочтительные варианты осуществления изобретения, которые были описаны и определены выше, также применимы к данной специфической комбинации и, таким образом, в дальнейшем не повторяются.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его физиологически приемлемой соли с лакосамидом или его физиологически приемлемой солью. Все предпочтительные варианты осуществления изобретения, которые были описаны и определены выше, также применимы к данной специфической комбинации и, таким образом, в дальнейшем не повторяются.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его физиологически приемлемой соли с леветирацетамом или его физиологически приемлемой солью. Все предпочтительные варианты осуществления изобретения, которые были описаны и определены выше, также применимы к данной специфической комбинации и, таким образом, в дальнейшем не повторяются.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин и его фи-

физиологически приемлемой соли с карбамазепином или его физиологически приемлемой солью. Все предпочтительные варианты осуществления изобретения, которые были описаны и определены выше, также применимы к данной специфической комбинации и, таким образом, в дальнейшем не повторяются.

В особенно предпочтительном варианте осуществления

первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в соответствии с формулой (I) в виде его свободного основания или его гемицитрат, гидрохлорид или соль малеиновой кислоты; и/или

второй фармакологически активный ингредиент представляет собой ретигабин, карбамазепин, ламотригин, леветриацетам, лакосамид или его физиологически приемлемую соль, в частности хлористоводородную соль; и/или

фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма соответственно содержат первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 20 до 80 мкг, или от 80 до 200 мкг, или от 200 до 800 мкг, или от 800 до 1200 мкг; и/или

фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма соответственно содержат второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 1.0 до 3000 мг, и/или

соответствующее соотношение массы первого фармакологически активного ингредиента к массе второго фармакологически активного ингредиента в фармацевтической композиции и фармацевтической лекарственной форме соответственно находится в пределах диапазона, который составляет от 1:2 до 1:10000000, предпочтительно от 1:5 до 1:100000; и/или

фармацевтическая композиция предназначена для применения в профилактике или лечении боли, тревоги или эпилепсии; и/или

фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении боли, где боль представляет собой периферическую, центральную или мышечно-скелетную боль; и/или острую, подострую или хроническую боль; и/или боль от умеренной до сильной; и/или нейропатическую, или психогенную, или ноцицептивную, или смешанную боль; и/или поясничную боль, висцеральную боль или головную боль; и/или послеоперационную (после хирургического вмешательства), раковую или воспалительную боль; и/или

фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма соответственно содержат первый фармакологически активный ингредиент и второй фармакологически активный ингредиент в таком соотношении массы, что после их введения пациенту они будут проявлять синергическое терапевтическое действие; и/или

фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает немедленное высвобождение *in vitro* первого фармакологически активного ингредиента в соответствии с Европейской фармакопеей; и/или

фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает немедленное или контролируемое высвобождение *in vitro* второго фармакологически активного ингредиента в соответствии с Европейской фармакопеей; и/или

фармацевтическая лекарственная форма предназначена для перорального применения; и/или

фармацевтическая: лекарственная форма предназначена для применения один, два или три раза в день.

В дополнительном аспекте изобретение относится к набору, содержащему первую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую первый фармакологически активный ингредиент, как описано выше, и вторую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую второй фармакологически активный ингредиент, как описано выше.

Подходящий вариант осуществления представляет собой набор, в котором первая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая первый фармакологически активный ингредиент, и вторая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая второй фармакологически активный ингредиент, при том, что они разделены в пространственном отношении, представлены в общей форме выпуска, например упаковке.

Предпочтительно первая и вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для одновременного или последовательного применения, где первая фармацевтическая лекарственная форма может применяться до или после второй фармацевтической лекарственной формы, и где первую и вторую фармацевтические лекарственные формы применяют либо посредством того же, либо разных способов введения.

В целях описания термин "одновременное применение" предпочтительно относится к применению первой и второй фармацевтических лекарственных форм в пределах интервала времени, который отделяет одно применение от другого, который составляет 15 мин, при этом термин "последовательное применение" предпочтительно относится к применению первой и второй фармацевтических лекарственных форм в пределах интервала времени, который отделяет одно применение от другого, который составляет более чем 15 мин.

В предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные

формы адаптированы для применения пациентом посредством одинакового способа.

В другом предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для применения пациентом посредством разных способов.

В предпочтительном варианте осуществления первую и вторую фармацевтические лекарственные формы применяют одновременно.

В другом предпочтительном варианте осуществления первую и вторую фармацевтические лекарственные формы применяют последовательно. В предпочтительном варианте осуществления первая и/или вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для применения один раз в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления первая и/или вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для применения несколько раз в день, в частности два раза в день или три раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления первая фармацевтическая лекарственная форма адаптирована для применения один раз в день, и вторая фармацевтическая лекарственная форма адаптирована для применения несколько раз в день, в частности два раза в день или три раза в день.

Подходящие пути введения фармацевтических лекарственных форм, содержащихся в наборе, включают, но не ограничиваются ими, пероральное, внутривенное, интраперитонеальное, интрадермальное, интратекальное, внутримышечное, интраназальное, трансмукозальное, подкожное и/или ректальное применение.

В предпочтительном варианте осуществления одна или обе фармацевтические лекарственные формы, содержащиеся в наборе, предназначены для перорального применения.

В другом предпочтительном варианте осуществления одна или обе фармацевтические лекарственные формы, содержащиеся в наборе, предназначены для парентерального, в частности внутривенного, интраперитонеального, интратекального, внутримышечного или подкожного применения.

В предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы предназначены для перорального, одновременного применения один раз в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы предназначены для перорального, одновременного применения несколько раз в день, в частности два раза в день или три раза в день.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы, каждая, предназначены для перорального, последовательного применения один раз в день.

В предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы предназначены для последовательного применения один раз в день, каждая, где первая и вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для введения разными путями, например перорально и парентерально.

В другом предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы, каждая, предназначены для перорального, последовательного применения несколько раз в день, в частности два раза в день или три раза в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления первая и вторая фармацевтические лекарственные формы предназначены для последовательного применения несколько раз в день, каждая, в частности два раза в день или три раза в день, где первая и вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для введения разными путями, например перорально или парентерально.

Следующие примеры далее иллюстрируют изобретение, но не должны быть истолкованы как ограничивающие его объем.

Фармакологические методы.

Эксперименты *in vivo* по Чангу.

В дальнейшем все количества первого фармакологически активного ингредиента указаны как гемицитрат.

Соотношения масс первого и второго фармакологически активных ингредиентов, которые приводят к сверхаддитивному действию/синергетическому действию, могут быть определены посредством исследования по Киму и Чангу (Kim S.H., Chung J.M. experimental model for peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in rat. *Pain* 1992; 50: 355-63) как описано в Schroder et al., *Eur. J. Pain* 2010, 14: 814. Соответствующая часть документа включена здесь посредством ссылки и составляет часть настоящего описания.

Лигатуры накладывали на левые L5/L6 спинальные нервы самцов крыс линии Спраг-Дуоли (140-160 г массы тела, Janvier, Genest St. Isle, Франция). У животных вызывали тактильную аллодинию на ипсилатеральной лапе. В одну из четырех недель после операции измеряли исходное значение порога тактильной аллодинии (порог отдергивания) на ипсилатеральной и контралатеральной задней лапы с помощью электронного анестезиометра фон Фрея (Somedic, Швеция). После тестирования и измерения исходного значения первый фармакологически активный ингредиент (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и второй фармакологически активный ингредиент в виде ретигабина дигидрохлорида в соответствии с изобретением

каждый растворяли в смеси ДМСО (10%), кремофора (5%) и раствора глюкозы (85%) и инъецировали внутривенным (в.в.) путем (в объеме 5 мл/кг). Первый и второй фармакологически активные ингредиенты вводили либо как отдельное соответствующее вещество, либо оба одновременно. Животные были рандомизированно разделены на группы по 10 для каждой тестируемой дозы и носителя (ДМСО (10%), Кремофор (5%) и раствор глюкозы (85%)) и тактильные пороги отдергивания тестировали за 0.5 ч до введения и на разные моменты времени (0.5, 1 и 3 ч) после внутривенного введения. Проверяли ипси- и контралатеральные лапы. Среднее значение порога отдергивания для каждого животного в определенный момент времени рассчитывают исходя из пяти индивидуальных механических стимуляций с использованием электронных нитей фон Фрея. Пороги отдергивания поврежденных лап выражают в % МВД (максимально возможного действия) по сравнению с порогом до введения лекарственного средства у Чанг-животных (=0% МВД) и контрольным порогом плацебо-животных (100% МВД). Предельная точка устанавливается при 100% МВД. Действие каждого соединения и носителя рассчитывают для каждой тестируемой временной точки как индивидуальное значение % МВД.

Данные (антиаллодинический эффект (% МВД), ипсилатеральный, порог отдергивания лапы, ипси- и контралатеральные) анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями. В случае значительного эффекта лечения осуществляли апостериорный анализ с поправкой Бонферрони. Результаты считались статистически значимыми, если $p < 0.05$.

Опыты *in vivo* на крысах в соответствии с исследованием по Рэндаллу-Селитто.

Соотношения масс первого и второго фармакологически активных ингредиентов, которые приводят к сверхаддитивному действию (синергическому действию) могут быть определено посредством исследования по Рэндаллу и Селитто, как описано в Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409-419, которое представляет собой модель воспалительной боли. Соответствующая часть документа включена здесь посредством ссылки и составляет часть настоящего описания.

С помощью инъекции 0,1 мл суспензии каррагинена вентрально в заднюю лапу крысы вызывали отечность, где через 4 ч посредством непрерывно возрастающего давления с использованием штампа (диаметр наконечника 2 мм) вызывали боль. Противовоспалительное и противогипералгезическое действие тестируемого фармакологически активного ингредиента определяли на разные моменты времени после применения фармакологически активного ингредиента. Определяли необходимые значения, и при этом конечной точкой исследования боли является давление, при котором крыса пищит. Рассчитывали процент максимально возможного действия (% МВД). Максимально давление штампа составляло 250 г. Размер группы составляет $n=12$.

В случае зависимых от дозы результатов значения ЭД₅₀ определяли с помощью регрессионного анализа (в соответствии с Litchfield J.T. and Wilcoxon F.A., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949; 96: 99-113). Анализ результатов по отношению к сверхаддитивному действию первого и второго фармакологически активных ингредиентов проводили с помощью статистического сравнения теоретического аддитивного ЭД₅₀-значения с экспериментально определенным ЭД₅₀-значением так называемого фиксированного соотношения комбинации (изоболографический анализ в соответствии с Tallarida J.T., Porreca F. и Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site Interactions with isobolograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

Исследования взаимодействий, представленные здесь, проводили, используя равноэффективные дозы первого и второго фармакологически активных ингредиентов, рассчитанные исходя из соотношения соответствующих значений ЭД₅₀ первого и второго фармакологически активных ингредиентов, когда их применяют отдельно.

Путь применения представлял собой внутривенное (в.в.) введение первого фармакологически активного ингредиента и интраперитонеальное (и.п.) введение второго фармакологически активного ингредиента. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) введения осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента рассчитывали исходя из соотношения соответствующих значений ЭД₅₀.

Результаты.

Эксперимент по Чангу.

Пример 1. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с ретигабином.

Первый фармакологически активный ингредиент (1r,4r)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемецитрата (0.0316 мкг/кг массы тела в.в.) показал порог отдергивания ипсилатеральной задней лапы с действенностью 20.7% МВД через 30 мин после применения.

Второй фармакологически активный ингредиент ретигабин дигидрохлорид (1.0 мг/кг массы тела в.в.) показал порог отдергивания ипсилатеральной задней лапы с действенностью 23.1% МВД через 30 мин после применения.

Когда их применяли в качестве комбинации, первый и второй фармакологически активные ингредиенты тестировали в фиксированном соотношении 3,16:100,000 (первый ко второму фармакологически активному ингредиенту) в дозах, которые составляли 0.0316 мкг/кг массы тела+1.0 мг/кг массы тела в.в. первого и второго фармакологически активных ингредиентов соответственно. Это комбинированное применение первого и второго фармакологически активных ингредиентов привело к сверхаддитивному возрастанию порога отдергивания ипсилатеральной задней лапы по сравнению с применением фармакологически активных ингредиентов по отдельности, показывая синергетическое действие 53.6% МВД через 30 мин после применения.

Фиг. 1 показывает % МВД в зависимости от времени после применения.

Обозначения фиг. 1:

● - носитель (n=10),

▲ - первый фармакологически активный ингредиент (0.0316 мкг/кг, n=10),

▼ - второй фармакологически активный ингредиент (1.0 мг/кг, n=10),

○ - комбинация первого и второго фармакологически активных ингредиентов (0.0316 мкг/кг+1.0 мг/кг, n=10),

--- - теоретическое аддитивное значение.

Результаты экспериментов, которые демонстрируют сверхаддитивный эффект комбинации первого и второго фармакологически активных ингредиентов, приведены в следующей табл. 1.

Таблица 1

% МВД (максимально возможного действия) первого и второго фармакологически активных ингредиентов и комбинации первого и второго фармакологически активных ингредиентов

Доза	%МВД		
	30 мин. (n = 10) Средняя SEM	60 мин. (n = 10) Средняя SEM	180 мин. (n = 10) Средняя SEM
Носитель	-1.4 ± 3.5	-5.7 ± 6.0	2.9 ± 5.0
первый фармакологически активный ингредиент	20.7 ± 12.4	8.2 ± 10.6	-1.3 ± 6.0
второй фармакологически активный ингредиент	23.1 ± 5.0	-2.0 ± 7.9	-2.8 ± 8.0
первый + второй фармакологически активный ингредиент	53.6 ± 12.9	5.5 ± 9.2	10.4 ± 9.6

Экспериментальное значение %МВД, которое составляет 53.6 (30 мин) в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением является выше теоретического аддитивного значения %МВД фармакологически активных ингредиентов по отдельности. Таким образом, взаимодействие первого и второго фармакологически активных ингредиентов является синергетическим.

Результаты статистического анализа экспериментальных данных приведены в табл. 2.

Таблица 2

Статистическая оценка данных в результате двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного анализа с поправкой Бонферрони

Статистическая оценка: %МВД				
повторные измерения ANOVA	лечение	время	взаимодействие	
	F(3,36) = 2.381 p = 0.086	F(2,72) = 15.410 p = 0.000		F(6,72) = 3.205 p = 0.008
апостериорный анализ с поправкой Бонферрони		30 мин.	60 мин.	180 мин.
носитель + не носитель	носитель + второй фармакологически активный ингредиент	p = 0.450	p = 1.000	p = 1.000
	первый фармакологически активный ингредиент + носитель	p = 0.633	p = 1.000	p = 1.000
	первый + второй фармакологически активный ингредиент	p = 0.001	p = 1.000	p = 1.000

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 2, результаты экспериментов являются статистически значимыми (p<0.05). Синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением проверялись с поправкой Бонферрони с получением значений p<0.05.

Таким образом, синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

Эксперименты по Рэндаллу-Селитто.

Пример 2. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с карбамазепином.

Путь введения представлял собой внутривенный (в.в.) для первого фармакологически активного ингредиента (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и интраперитонеальный (и.п.) для второго фармаколо-

гически активного ингредиента - карбамазепина. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) применение осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента составляло 1:9053.

Когда первый фармакологически активный ингредиент применяли один, пик действия был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения), что соответствовало ЭД₅₀-значению, составляющему 3,48 (3,07-3,89) мкг/кг в.в.. Второй фармакологически активный ингредиент вызывал зависимое от дозы апальгезирующее действие при ЭД₅₀-значении, составляющем 29971 (28660-31466) мкг/кг и.п., достигая пика действия через 15 мин после применения. В соответствии с его соответствующей временной точкой пика действия первый фармакологически активный ингредиент применяли одновременно со вторым фармакологически активным ингредиентом за 15 мин до временной точки в соответствии с данными взаимодействия-исследования.

Таким образом, момент времени рассчитанного ЭД₅₀ в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением соответствует временной точке пика действия соответствующего фармакологически активного ингредиента. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные ЭД₅₀-значения, относящиеся к комбинированному применению первого и второго фармакологически активных ингредиентов были в значительной степени ниже, чем соответствующие теоретические ЭД₅₀-значения. Таким образом, исследования комбинаций демонстрируют значительное синергическое взаимодействие первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента.

Фиг. 2 показывает графический анализ экспериментальных ЭД₅₀-значений, соответствующих отдельному применению первого фармакологически активного ингредиента и карбамазепина в качестве второго фармакологически активного ингредиента соответственно, и соответствующие теоретические аддитивные значения в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента по сравнению с экспериментальными ЭД₅₀-значениями, определенными для указанной комбинации.

Обозначения фиг. 2.

	ЭД ₅₀ (95% CI)[мкг/кг] (в.в./и.п.)
первый фармакологически активный ингредиент	= 3.48 (3.07 – 3.89)
второй фармакологически активный ингредиент	= 29971 (28660 – 31466)
■ теоретическое аддитивное значение	= 15361 (14425 – 16291)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 1.70 (1.59 – 1.80)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 15360 (14424 – 16295)
● экспериментальное значение комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента	= 10404 (9828 – 10971)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 1.15 (1.02 – 1.28)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 10403 (9915 – 10891)

Результаты изоболографического анализа приведены в следующей табл. 3.

Таблица 3

Экспериментальные значения ЭД₅₀ первого и второго фармакологически активных ингредиентов и изоболографический анализ взаимодействия между первым и вторым фармакологически активными ингредиентами

Вещество / ЭД ₅₀ [мкг/кг] (доверительный интервал)				
первый фармакологически активный ингредиент	второй фармакологически активный ингредиент	Теоретическое ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Экспериментальное ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Взаимодействие
3.48 (3.07 – 3.89)	29971 (28660 – 31466)	15361 (14425 – 16291)	10404 (9828 – 10971)	сверх-аддитивное (p<0.001)

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 3, результаты эксперимента являются статистически значимыми (p<0.05).

Таким образом, синергическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

Пример 3. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с ламотригином.

Путь введения представлял собой внутривенный (в.в.) для первого фармакологически активного ингредиента (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и интраперитонеальный (и.п.) для второго фармакологически активного ингредиента - ламотригина. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) применение осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента составляло 1:10649.

Когда первый фармакологически активный ингредиент применяли один, пик действия был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения), что соответствовало ЭД₅₀-значению, составляющему 3,48 (3,07-3,89) мкг/кг в.в.. Второй фармакологически активный ингредиент вызывал зависимое от дозы анальгезирующее действие при ЭД₅₀-значении, составляющем 29971 (28660-31466) мкг/кг и.п., достигая пика действия через 15 мин после применения. В соответствии с его соответствующей временной точкой пика действия первый фармакологически активный ингредиент применяли одновременно со вторым фармакологически активным ингредиентом за 15 мин до временной точки в соответствии с данными взаимодействие-исследования.

Таким образом, момент времени рассчитанного ЭД₅₀ в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением соответствует временной точке пика действия соответствующего фармакологически активного ингредиента. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные ЭД₅₀-значения, относящиеся к комбинированному применению первого и второго фармакологически активных ингредиентов были в значительной степени ниже, чем соответствующие теоретические ЭД₅₀-значения. Таким образом, исследования комбинаций демонстрируют значительное синергическое взаимодействие первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента.

Фиг. 3 показывает графический анализ экспериментальных ЭД₅₀-значений, соответствующих отдельному применению первого фармакологически активного ингредиента, и карбамазепина в качестве второго фармакологически активного ингредиента соответственно, и соответствующие теоретические аддитивные значения в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов по сравнению с экспериментальными ЭД₅₀-значениями, определенными для указанной комбинации.

Обозначения фиг. 3.

	ЭД ₅₀ (95% CI)[мкг/кг] (в.в./и.п.)
первый фармакологически активный ингредиент	= 3.48 (3.07 – 3.89)
второй фармакологически активный ингредиент	= 35253 (38082 – 32740)
■ теоретическое аддитивное значение	= 18068 (16840 – 19296)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 1.70 (1.58 – 1.81)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 18066 (16838 – 19295)
● экспериментальное значение комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента	= 9982 (9043 – 10856)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 0.937 (0.828 – 1.05)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 9981 (9924 – 10739)

Результаты изоболографического анализа приведены в следующей табл. 4.

Таблица 4

Экспериментальные значения ЭД₅₀ первого и второго фармакологически активных ингредиентов и изоболографический анализ взаимодействия первого и второго фармакологически активных ингредиентов

Вещество / ЭД ₅₀ [мкг/кг] (доверительный интервал)				
первый фармакологически активный ингредиент	второй фармакологически активный ингредиент	Теоретическое ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Экспериментальное ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Взаимодействие
3.48 (3.07 – 3.89)	35253 (38082 – 32740)	18068 (16840 – 19296)	9982 (9043 – 10856)	сверх-аддитивное (p<0.001)

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 4, результаты эксперимента являются статистически значимыми (p<0.05).

Таким образом, синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

Пример 4. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с леветирацетамом.

Путь введения представлял собой внутривенный (в.в.) для первого фармакологически активного ингредиента (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и интраперитонеальный (и.п.) для второго фармакологически активного ингредиента - леветирацетама. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) применение осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента составляло 1:297817.

Когда первый фармакологически активный ингредиент применяли один, пик действия был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения), что соответствовало ЭД₅₀-значению, составляющему 3,48 (3,07-3,89) мкг/кг в.в. Вторым фармакологически активным ингредиентом - леветирацетам вызывал зависимое от дозы анальгезирующее действие при ЭД₅₀-значении, составляющем 985957 (853986-1137284) мкг/кг и.п., достигая пика действия через 15 мин после применения. В соответствии с их соответствующей временной точкой пика действия первый фармакологически активный ингредиент применяли одновременно со вторым фармакологически активным ингредиентом за 15 мин до временной точки в соответствии с данными взаимодействия-исследования.

Таким образом, момент времени рассчитанного ЭД₅₀ в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением соответствует временной точке пика действия соответствующего фармакологически активного ингредиента. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные ЭД₅₀-значения, относящиеся к комбинированному применению первого и второго фармакологически активных ингредиентов были в значительной степени ниже, чем соответствующие теоретические ЭД₅₀-значения. Таким образом, исследования комбинаций демонстрируют значительное синергическое взаимодействие первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента.

Фиг. 4 показывает графический анализ экспериментальных ЭД₅₀-значений, соответствующих отдельному применению первого фармакологически активного ингредиента и леветирацетама в качестве второго фармакологически активного ингредиента соответственно, и соответствующие теоретические аддитивные значения в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов по сравнению с экспериментальными ЭД₅₀-значениями, определенными для указанной комбинации.

Обозначения фиг. 4.

		ЭД ₅₀ (95% CI)[мкг/кг]
		(в.в./и.п.)
	первый фармакологически активный ингредиент	= 3.48 (3.07 – 3.89)
	второй фармакологически активный ингредиент	= 985957 (853986 - 1137284)
■	теоретическое аддитивное значение	= 505277 (459009 – 551546)
	часть первого фармакологически активного ингредиента	= 1.70 (1.54 – 1.85)
	часть второго фармакологически активного ингредиента	= 505276 (459008 – 551544)
●	экспериментальное значение комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента	= 274945 (256029 - 292241)
	часть первого фармакологически активного ингредиента	= 0.923 (0.816 – 1.031)
	часть второго фармакологически активного ингредиента	= 274944 (235349 – 314538)

Результаты изоболографического анализа приведены в следующей табл. 5.

Таблица 5

Экспериментальные ЭД₅₀ значения первого и второго фармакологически активных ингредиентов и изоболографический анализ взаимодействия первого и второго фармакологически активных ингредиентов

Вещество / ЭД ₅₀ [мкг/кг]				
(доверительный интервал)				
первый фармакологически активный ингредиент	второй фармакологически активный ингредиент	Теоретическое ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Экспериментальное ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Взаимодействие
3.48 (3.07 – 3.89)	985957 (853986 - 1137284)	505277 (459009 – 551546)	274945 (256029 - 292241)	сверх-аддитивное (p<0.001)

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 5, результаты эксперимента являются статистически значимыми

($p < 0.05$).

Таким образом, синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

Пример 5. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с лакосамидом.

Путь введения представлял собой внутривенный (в.в.) для первого фармакологически активного ингредиента (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и интраперитонеальный (и.п.) для второго фармакологически активного ингредиента - лакосамида. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) применение осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента составляло 1:10653.

Когда первый фармакологически активный ингредиент применяли один, пик действия был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения), что соответствовало ЭД₅₀-значению, составляющему 3,48 (3,07-3,89) мкг/кг в.в. Второй фармакологически активный ингредиент вызывал зависимое от дозы анальгезирующее действие при ЭД₅₀-значении, составляющем 35267 (34433-36022) мкг/кг и.п., достигая пика действия через 15 мин после применения. В соответствии с их соответствующей временной точкой пика действия первый фармакологически активный ингредиент применяли одновременно со вторым фармакологически активным ингредиентом за 15 мин до временной точки в соответствии с данными взаимодействие-исследования.

Таким образом, момент времени рассчитанного ЭД₅₀ в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением соответствует временной точке пика действия соответствующего фармакологически активного ингредиента. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные ЭД₅₀-значения, относящиеся к комбинированному применению первого и второго фармакологически активных ингредиентов были в значительной степени ниже, чем соответствующие теоретические ЭД₅₀-значения. Таким образом, исследования комбинаций демонстрируют значительное синергическое взаимодействие первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента.

Фиг. 5 показывает графический анализ экспериментальных ЭД₅₀-значений, соответствующих отдельному применению первого фармакологически активного ингредиента и лакосамида в качестве второго фармакологически активного ингредиента соответственно, и соответствующие теоретические аддитивные значения в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов по сравнению с экспериментальными ЭД₅₀-значениями, определенными для указанной комбинации.

Обозначения фиг. 5.

	ЭД ₅₀ (95% CI)[мкг/кг] (в.в./и.п.)
первый фармакологически активный ингредиент	= 3.48 (3.07 – 3.89)
второй фармакологически активный ингредиент	= 35267 (34433 – 36022)
■ теоретическое аддитивное значение	= 18075 (17040 – 19110)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 1.70 (1.60 – 1.79)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 18074 (17039 – 19109)
● экспериментальное значение комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента	= 9649 (9106 – 10137)
часть первого фармакологически активного ингредиента	= 0.906 (0.800 – 1.01)
часть второго фармакологически активного ингредиента	= 9649 (9431 – 9867)

Результаты изоболографического анализа приведены в следующей табл. 6.

Таблица 6
Экспериментальные значения ЭД₅₀ первого и второго фармакологически активных ингредиентов и изоболографический анализ взаимодействия первого и второго фармакологически активных ингредиентов

Вещество / ЭД ₅₀ [мкг/кг] (доверительный интервал)				
первый фармакологически активный ингредиент	второй фармакологически активный ингредиент	Теоретическое ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Экспериментальное ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Взаимодействие
3.48 (3.07 – 3.89)	35267 (34433 – 36022)	18075 (17040 – 19110)	9649 (9106 – 10137)	сверх-аддитивное (p<0.001)

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 6, результаты эксперимента являются статистически значимыми ($p < 0.05$).

Таким образом, синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

Пример 6. Первый фармакологически активный ингредиент в комбинации с ретигабином.

Путь введения представлял собой внутривенный (в.в.) для первого фармакологически активного ингредиента (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амин в виде гемицитрата и интраперитонеальный (и.п.) для второго фармакологически активного ингредиента - ретигабина дигидрохлорида. Первый фармакологически активный ингредиент растворяли в 5% ДМСО, 5% кремофора и 90% раствора глюкозы (5%). Второй фармакологически активный ингредиент растворяли в 1% КМЦ в дистиллированной воде. Внутривенное (в.в.) и интраперитонеальное (и.п.) применение осуществляли в объеме, составляющем 5 мл/кг.

В случае комбинированного одновременного применения соответствующее соотношение дозы первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента составляло 1:1464.

Когда первый фармакологически активный ингредиент применяли один, пик действия был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения), что соответствовало ЭД₅₀-значению, составляющему 3,48 (3,20-3,75) мкг/кг в.в. Второй фармакологически активный ингредиент вызывал зависимое от дозы анальгезирующее действие при ЭД₅₀-значении, составляющем 5088 (4677-5497) мкг/кг и.п., достигая пика действия через 15 мин после применения. В соответствии с их соответствующей временной точкой пика действия первый фармакологически активный ингредиент применяли одновременно со вторым фармакологически активным ингредиентом за 15 мин до временной точки в соответствии с данными взаимодействие-исследования.

Таким образом, момент времени рассчитанного ЭД₅₀ в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов в соответствии с изобретением соответствует временной точке пика действия соответствующего фармакологически активного ингредиента. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные ЭД₅₀-значения, относящиеся к комбинированному применению первого и второго фармакологически активных ингредиентов были в значительной степени ниже, чем соответствующие теоретические ЭД₅₀-значения. Таким образом, исследования комбинаций демонстрируют значительное синергическое взаимодействие первого фармакологически активного ингредиента и второго фармакологически активного ингредиента.

Фиг. 6 показывает графический анализ экспериментальных ЭД₅₀-значений, соответствующих отдельному применению первого фармакологически активного ингредиента и ретигабина в качестве второго фармакологически активного ингредиента соответственно, и соответствующие теоретические аддитивные значения в случае комбинированного применения первого и второго фармакологически активных ингредиентов по сравнению с экспериментальными ЭД₅₀-значениями, определенными для указанной комбинации.

Обозначения фиг. 6.

		ЭД ₅₀ (95% CI) [мкг/кг]
		(в.в./и.п.)
первый фармакологически активный ингредиент	=	3.48 (3.20 – 3.75)
второй фармакологически активный ингредиент	=	5088 (4677 – 5497)
■ теоретическое аддитивное значение	=	2546 (2404 – 2689)
часть первого фармакологически активного ингредиента	=	1.74 (1.64 – 1.84)
часть второго фармакологически активного ингредиента	=	2545 (2402 – 2687)
● экспериментальное значение комбинированного применения первого и второго фармакологически активного ингредиента	=	1404 (1316 – 1494)
часть первого фармакологически активного ингредиента	=	0.958 (0.882 – 1.03)
часть второго фармакологически активного ингредиента	=	1403 (1290 – 1516)

Результаты изоболографического анализа приведены в следующей табл. 7.

Таблица 7

Экспериментальные ЭД₅₀ значения первого и второго фармакологически активных ингредиентов и изоболографический анализ взаимодействия первого и второго фармакологически активных ингредиентов

Вещество / ЭД ₅₀ [мкг/кг]				
(доверительный интервал)				
первый фармакологически активный ингредиент	второй фармакологически активный ингредиент	Теоретическое ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Экспериментальное ЭД ₅₀ [мкг/кг] комбинации	Взаимодействие
3.48 (3.20 – 3.75)	5088 (4677 – 5497)	2546 (2404 – 2689)	1404 (1316 – 1494)	сверх-аддитивное (p<0.001)

p - уровень статистической значимости.

Как можно увидеть из табл. 7, результаты эксперимента являются статистически значимыми ($p < 0.05$).

Таким образом, синергетическое действие первого и второго фармакологически активных ингредиентов приводит к повышенному антиноцицептивному действию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) первый фармакологически активный ингредиент, выбранный из (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4,b]индол]-4-амина и его физиологически приемлемых солей, и

б) второй фармакологически активный ингредиент, который представляет собой антиконвульсант, выбранный из группы, которая включает ретигабин, ламотригин, лакозамид, леветирацетам, карбамазепин и их физиологически приемлемые соли.

2. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.1, где первый фармакологически активный ингредиент представляет собой (1г,4г)-6'-фтор-N,N-диметил-4-фенил-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано-[3,4,b]индол]-4-амин в виде гидрохлорида, гемицитрата или малеата.

3. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.1 или 2, где соответствующее соотношение массы первого фармакологически активного ингредиента к массе второго фармакологически активного ингредиента находится в пределах диапазона, который составляет от 1:2 до 1:1000000.

4. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из предшествующих пунктов для применения в профилактике или лечении боли.

5. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.4, где боль представляет собой периферическую, центральную или мышечно-скелетную боль; и/или

острую, подострую или хроническую боль; и/или

боль от умеренной до сильной; и/или

нейропатическую или психогенную, или ноцицептивную, или смешанную боль; и/или

поясничную боль, висцеральную боль или головную боль; и/или

послеоперационную, раковую или воспалительную боль.

6. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию в соответствии с любым из предшествующих пунктов.

7. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с п.6, которая содержит первый фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 10 до 1200 мкг.

8. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с п.6 или 7, которая содержит второй фармакологически активный ингредиент в дозе, которая составляет от 0.05 до 5 г.

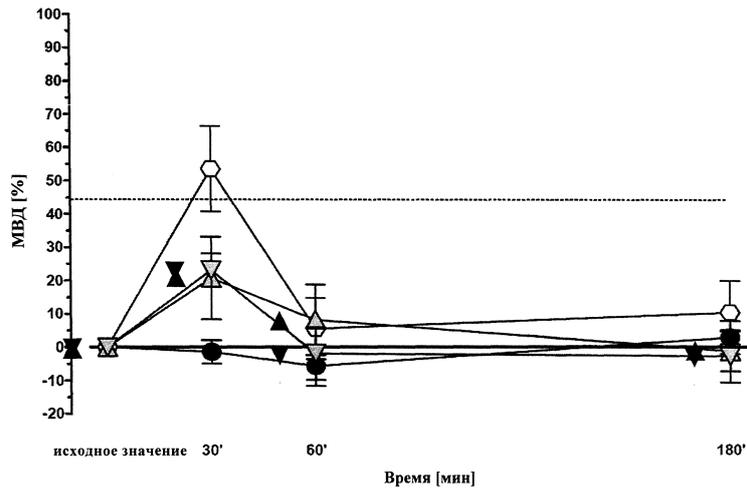
9. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с любым из пп.6-8, где доза первого фармакологически активного ингредиента находится в пределах диапазона, который составляет от 1:20 до 20:1 от количества, которое является равноэффективной дозой второго фармакологически активного ингредиента.

10. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с любым из пп.6-9, которая предназначена для перорального, внутривенного, интраперитонеального, трансдермального, интратекального, внутримышечного, интраназального, трансмукозального, подкожного или ректального применения.

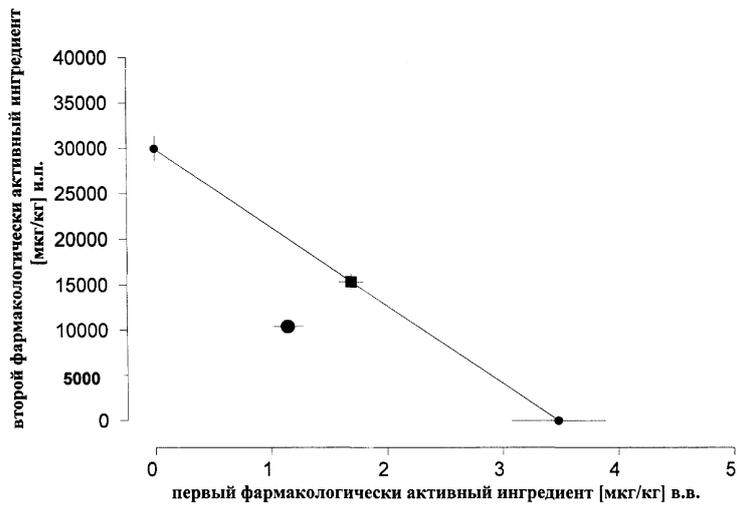
11. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с любым из пп.6-10, которая в условиях *in vitro* обеспечивает немедленное высвобождение или контролируемое высвобождение первого фармакологически активного ингредиента и/или второго фармакологически активного ингредиента.

12. Набор для профилактики или лечения боли, содержащий первую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую первый фармакологически активный ингредиент, как определено в п.1 или 2, и вторую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую второй фармакологически активный ингредиент, как определено в п.1.

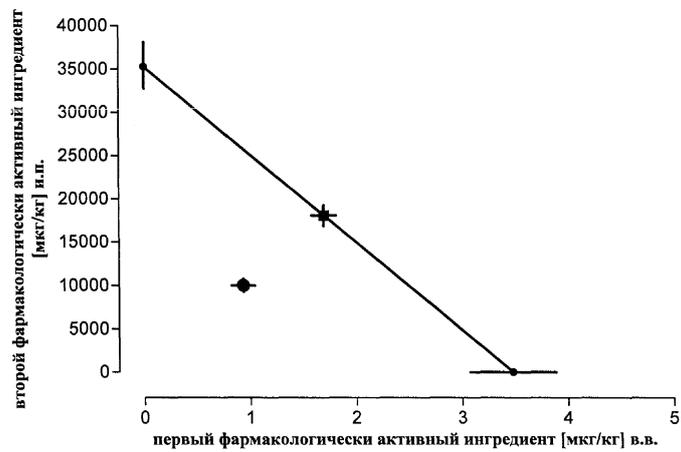
13. Набор в соответствии с п.12, где первая и вторая фармацевтические лекарственные формы адаптированы для одновременного или последовательного применения, либо посредством того же, либо разных способов введения.



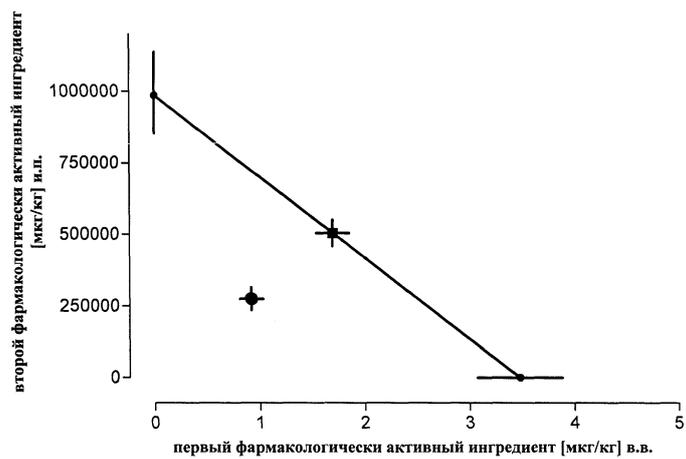
Фиг. 1



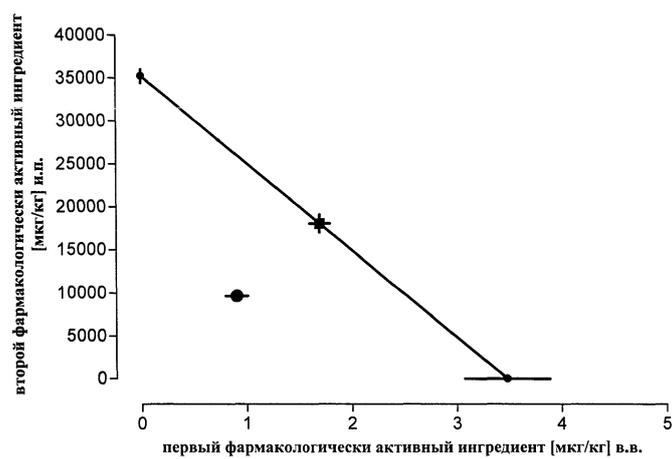
Фиг. 2



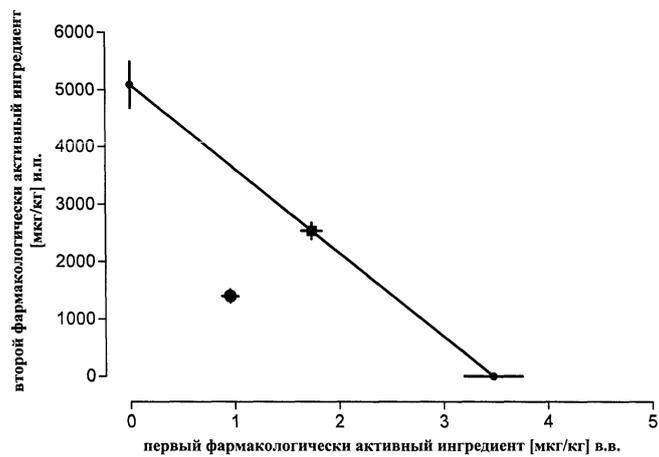
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

