

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
25 сентября 2014 (25.09.2014)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2014/148951 A1

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/55 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM "YUS",
LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект Мира,
6, Москва, 129090, Moscow (RU).

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2014/000165
(22) Дата международной подачи:
17 марта 2014 (17.03.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013112747 22 марта 2013 (22.03.2013) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-
ИНТЕЛЛЕКТ" (LTD "VALENTA-INTELLEKT")
[RU/RU]; ул. Генерала Дорохова, 18/2, Москва, 119530,
Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(72) Изобретатели: МОРОЗОВА, Маргарита Алексеевна
(MOROZOVA, Margarita Alekseevna); Измайловское
поссе, 57-114, Москва, 105187, Moscow (RU).
БЕНИАШВИЛИ, Аллан Герович (BENIASHVILI,
Allan Gerovich); ул. Мельникова, 18а-58, Москва,
109044, Moscow (RU). ЗАПОЛЬСКИЙ, Максим
Эдуардович (ZAPOLSKY, Maksim Eduardovich); ул.
Серафимовича, 6, Томилино, Люберецкий р-он,
Московская обл., 140073, Tomilino (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ

(54) Title: NOVEL THERAPEUTIC MIRTAZAPINE COMBINATIONS FOR USE IN PAIN DISORDERS

(54) Название изобретения : НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ МИРТАЗАПИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРИ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВАХ

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine, and more particularly to psychopharmacology and psycho-
neurology. A combination of drugs comprising various active agents, which do not have a direct analgesic effect, in
conjunction with one or more pharmaceutically acceptable vehicles, is provided for treating disorders associated with
pain symptoms. The composition makes it possible to increase the effectiveness of treatment by virtue of the reduced
dosage of drugs comprised in the composition, more particularly Mirtazapine (INN) and Tizanidine (INN), required for
achieving the desired therapeutic effect.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины, а именно к психофармакологии, психоневрологии.
Для лечения расстройств, связанных с болевыми ощущениями, предложена комбинация препаратов,
включающих различные активные вещества, которые не обладают прямым противоболевым свойством, в
сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Композиция позволяет повысить
эффективность лечения за счет снижения дозировки входящих в композицию средств, а именно Миртазапин
(МНН) и Тизанидин (МИН), для достижения желаемого терапевтического эффекта.

WO 2014/148951 A1

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ МИРТАЗАПИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Изобретение относится к области медицины, а именно к
5 психофармакологии, психоневрологии, в частности для лечения
расстройств, связанных с болевыми ощущениями.

Боль, а в частности, хроническая боль - это болевой синдром,
который в течение протяженного периода времени является причиной
дискомфорта у человека. Протяженность этого интервала времени
10 является величиной относительной, и не позволяет конкретно указать
период, когда боль острая переходит в боль хроническую. Хроническая
боль является конечным результатом целого ряда физиологических,
психологических и, даже, социальных процессов. Эти
биопсихосоциальные компоненты хронической боли взаимодействуют и
15 более того, влияют друг на друга.

По данным Mathew Lefkowitz, (M.D. Clinical Associate Professor of
Anesthesiology State University of New York Health Science Center at
Brooklyn), перманентная ноцицептивная стимуляция приводит к
нейрофизиологическим ответным реакциям. Которые в свою очередь
20 могут запустить цепь психологических реакций, а возникающие при этом
психологические изменения могут повлиять на нейрофизиологическую
систему организма, ускоряя или замедляя проведение ноцицептивных
импульсов. Социальные факторы окружающей среды, такие как стресс,
внимание и забота со стороны окружающих, финансовая компенсация
25 затрат на пребывание в больнице, могут значительным образом повлиять
на уровень интенсивности болевых ощущений, воспринимаемых
пациентом. Стресс и травма выраженно влияют на перцепцию боли и
могут обострить болевые ощущения.

Интенсивные нейропатические боли могут стать серьезной проблемой. В нормальных условиях повреждение нервов, передающих ноцицептивную сигнал, приводит к тому, что сигнал далее не проходит и боль не воспринимается. Но, при поражении сенсорных путей во многих случаях возникает парадоксальная реакция. Чувствительность к болевым стимулам не падает, наоборот, отмечаются спонтанные боли. Это связано с тем, что в подобной ситуации повреждение вызывает деафферентацию (прерывание афферентной иннервации) спинальных нейронов, проводящих болевые импульсы, и неким определенным образом, повышает активность этих нейронов. Таким образом, пациент может ощущать боль в денервированных областях. Обычно нейропатическая боль имеет жгучий или колющий характер. Пациенты предъявляют жалобы на странные ощущения под кожей, как будто что-то разрывается, зудит, или как будто под кожей находятся “булавки и иголки”. Наряду с этим отмечаются парестезии и пароксизмы резких “ударов электрическим током”. Пациенты часто признают, что боль, которую они чувствуют, является ненормальной, патологической. Клинические примеры нейропатической боли включают в себя симпатически поддерживающуюся боль (СПБ), рефлекторную симпатодистрофию (РСД), постгерпетическую невралгию, фантомные боли в конечностях и авульсию плечевого сплетения.

Термином “симпатически поддерживающаяся боль” (СПБ) обозначаются боли, которые обусловлены нарушением функций симпатических эфферентных волокон. Рефлекторная симпатодистрофия представляет собой посттравматический болевой синдром, который реализуется и поддерживается при участии автономной нервной системы. Однако в некоторых случаях в анамнезе могут быть указания лишь на

минимальную травму или на ее полное отсутствие, а повреждения нерва (каузалгии) может и не быть.

В 90-95% случаев СПБ обусловлено травмой (например, хирургической травмой или повреждениями, полученными в результате сдавления или разрыва). Среди других причин развития синдрома СПБ отметим такие, как ятрогенное повреждение нерва (например, тугая гипсовая повязка); пункция вены или внутримышечная инъекция; ожоги; инфекционный процесс; экстракция зуба; или нарушение мозгового кровообращения.

Периферическая α -адренергическая активность при синдроме симпатически поддерживаемой боли. После определенных видов травм происходит повышение α_1 -адренергической чувствительности кожных ноцицепторов, причем одновременно с этим они начинают сильнее реагировать на активность симпатических эфферентных волокон.

Симпатическая эфферентная импульсация поддерживает упомянутые кожные ноцицепторы в состоянии постоянной повышенной активности, а это приводит к тому, что центральные нейроны, сигнализирующие о боли, находятся в состоянии перманентной гиперсенситизации. В связи с этим стимуляция механорецепторов с низким порогом возбудимости приводит к возникновению болевых ощущений, чего в нормальных условиях не происходит. Входящая ноцицептивная импульсация от кожных ноцицепторов, которая обусловлена эфферентной симпатической активностью, поддерживает состояние центральной сенситизации. Когда импульсация, исходящая от механорецепторов, достигает сенситизированных центральных нейронов, возникает боль. В более поздних стадиях синдрома СПБ ноцицепторы находятся в состоянии

сенситизации даже тогда, уровень освобождения нейротрансмиттеров в симпатической нервной системе не превышает нормальных величин.

На сегодняшний день патофизиология симпатодистрофий остается неясной.

5 Особое место среди болевых синдромов занимают висцералгии. Так называемые боли, при патологическом функционировании внутренних органов, иннервация которых обеспечивается вегетативной нервной системой. Известно, что центральные нервные аппараты, проводящие, анализирующие и подавляющие болевые ощущения - общие
10 для вегетативной и соматической нервных систем. Вероятно именно эти боли, обеспечиваются нарушенной функцией симпатических эфферентных волокон «симпатоподдерживающая боль (СПБ)». Следует подчеркнуть, что вегетативные боли (вегеталгии) не ограничиваются висцералгиями и могут проявляться симпаталгическими синдромами на
15 лице, конечностях и туловище.

Во многих случаях пациенты с хроническим болевым синдромом становятся чрезмерно подчиненными и зависимыми. Они требуют к себе большего внимания, чувствуют себя серьезно больными, начинают больше отдыхать и снимают с себя ответственность за выполнение
20 некоторых обязанностей. Это препятствует процессу выздоровления и затягивает его. Дополнительные характерные признаки хронического болевого синдрома (ХБС): 1) внимание страдающего, постоянно сосредоточено на боли, 2) постоянные жалобы на боль, 3) драматизация своих болевых ощущений и выраженная демонстрация, что болен
25 (например, гримасничает, охает, стонет, хромает), 4) использование большого количества самых разных лекарственных средств, 5) учащение обращений за медицинской помощью, 6) синдром Мюнхгаузена, когда

они настойчиво побуждают врача ко все новым исследованиям или вмешательствам) и 7) семейные отношения имеют негативную динамику. Близкие пациента с ХБС также испытывают беспокойство, депрессию и страх.

5 Для лечения и предупреждения болевых синдромов используют различные препараты:

-препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП)

10 - обеспечивающие снижение концентрации вещества Р (препараты стручкового перца для наружного применения – капсаицин, капсин и др.).

- локальные анестетики

- опиаты

15 - препараты, воздействующие на ГАМК-ергические структуры (баклофен, сирдалуд, габапентин);

- противосудорожные препараты (карбамазепин, вальпроаты, бензодиазепины и др.)

- препараты – агонисты альфа₂-адренорецепторов

20 - блокаторы обратного захвата серотонина, например амитриптилин

- антидепрессанты.

Для разработки более эффективных методов устранения и предупреждения боли предпринимаются попытки комбинирования
25 различных групп препаратов. Однако в настоящее время таких комбинаций найдено немного. Это связано в частности с развитием различных побочных эффектов при комбинированном воздействии.

Известны комбинации для лечения головной боли, содержащая парацетамол или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, и мirtазапин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, 5 необязательно в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. (заявка RU 2002129356 А, опубл. 27.03.2004). Данное решение имеет узкую область применения.

Известна комбинация, содержащая мirtазапин и зонисамид, используемая при лечении расстройств, таких как депрессия, 10 шизофрения, тревожных расстройств, связанных со сном нарушений дыхания, бессонница, мигрень, хронические ГБН, приливы, боли в пояснице; невропатические боли и функциональные соматические синдромы (заявка PCT WO2006055854 (A2), опубл. 2006-05-26).

В качестве наиболее близкого аналога может быть указана комбинация, содержащая альфа-2 агонисты рецептора в концентрации, 15 эффективной для получения терапевтического эффекта и альфа-2 антагонисты адренергических рецепторов в концентрациях, способных эффективно усиливать терапевтический эффект альфа-2 агонистов рецептора (US2008020076 (A1) — 2008-01-24). В качестве состояния, 20 при котором требуется введение такой комбинации, может быть боль, гипертония, глаукома, заложенность носа, беспокойство или симптомы отмены опиоидов. Среди большого ряда агонистов упомянут Тизанидин, а среди ряда антагонистов упомянут мirtазапин. Задача, решаемая при создании данной комбинации - предотвращение побочных эффектов и 25 толерантности к терапии агониста, таких как седативный эффект у клонидина, а также зависимость, за счет использования ультранизких доз препаратов. Отсутствуют указание на совместное введение конкретно

комбинации миртазапина и тизанидина с преимуществами для лечения конкретного состояния- болевого и возможности предотвращения побочных эффектов антагонистов при использовании их в виде твердых оральных форм в определенных соотношениях.

5 Задачей настоящего изобретения является разработка нового более эффективного средства для предупреждения и лечения болевого расстройства, хорошо переносимого пациентами.

Задача решается новой терапевтической комбинацией Миртазапина, содержащей в качестве второго активного агента
10 Тизанидин, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные комбинации в виде твердых пероральных лекарственных форм, и к их применению в лечении или профилактике болей при психорганических, неврологических, ноцептивных, травматических и иных соматоморфных расстройствах.

15 Миртазапин раскрыт в патенте США №4062848. Известен, как лекарственный препарат для лечения депрессии и тревоги, сочетающий в себе хороший профиль побочных эффектов и низкого риска передозировки с летальным исходом. Двойной механизм действия миртазапина на 2 нейротрансмиттерные системы определяет его как
20 норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант – NaSSA (T. De Boer и соавт.,1995). По своему действию миртазапин довольно быстро способен нейтрализовать проявления тревоги, даже в первые дни лечения. Имеющиеся данные дают основания предполагать, что миртазапин превосходит плацебо при лечении
25 депрессий с тревогой и бессонницей (J.Fawcett, R.L.Barkin, 1998). Пациенты, получавшие миртазапин имели значительное ($p < 0,05$) снижение симптомов тревоги в 1, 2, 4, 6 неделях исследования, а также в

конце лечения по сравнению с плацебо. Ряд сравнительных исследований демонстрирует, что миртазапин превосходит другие антидепрессанты, такие, как циталопрам, флуоксетин, пароксетин, в части скорого уменьшения тревожной симптоматики (H.Agren и соавт., 1998; D.Benkert и соавт., 1998; C.Kremer и соавт., 1998). Миртазапин оказался эффективен и при лечении посттравматического стрессового расстройства (K.Conner и соавт., 1998). Более половины пациентов демонстрировали позитивную динамику по показателям редукции тревожного компонента, как при опросе врача, так и при самотестировании. Миртазапин эффективен при лечении депрессии с генерализованным тревожным расстройством. Например, в 8-недельном пилотном исследовании показано выраженное уменьшение депрессивной и тревожной симптоматики. (P.Goodnick и соавт., 1997 г.). Особенностью Миртазапина, является также и факт, что он не угнетает цитохром P-450.

В отношении миртазапина известно, что он исследовался в отношении антиболевых эффектов, "Racemic intrathecal mirtazapine but not its enantiomers acts anti-neuropathic after chronic constriction injury in rats» (Brain Res Bull. 2009 Apr 6;79(1):63-8. Epub 2009 Jan 20.), «Mirtazapine decreases the pain feeling in healthy participants» (Clin J Pain. 2008 Feb;24(2):116-9.), «The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression» (Curr Med Res Opin. 2006 Feb;22(2):257-64.), «Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain» (Neuropharmacology. 2005 Feb;48(2):252-63.), "Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache» (Neurology. 2004 May 25;62(10):1706-11.).

Тизанидин относится к группе препаратов, проявляющих миорелаксирующее, центральное фармакологическое действие. Возбуждает альфа2-адренергические рецепторы, в основном на уровне спинного мозга; снижает выброс возбуждающих аминокислот из промежуточных нейронов спинного мозга, избирательно подавляет полисинаптические механизмы, отвечающие за мышечный гипертонус. Расслабляет скелетную мускулатуру при хронических спастических состояниях спинального и церебрального происхождения, устраняет острые болезненные мышечные спазмы и клонические судороги. Снижает сопротивление мышц при пассивных движениях, повышает силу произвольных мышечных сокращений. Миорелаксирующие препараты снижают патологически повышенный мышечный тонус. Благодаря этому уменьшается боль (разрыв порочного круга “боль–мышечный спазм–боль”), увеличивается объем активных движений. Один из препаратов выбора – это тизанидин, миорелаксант с антиноцицептивным действием в дозе 4–6 мг/день с возможным постепенным повышением до 12 мг/день. Эффект проявляется на первой неделе лечения. [Справочник поликлинического врача Том 1/N 1/2001, В.В.Алексеев Клиника нервных болезней (рук. - проф. Н.Н. Яхно) ММА им. И.М. Сеченова]. Доказано, что использование миорелаксанта позволяет избавить мышцу не только от активных, но и от латентных триггерных точек, т.е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование МФС. Тизанидин наряду с миорелаксирующим действием обладает анальгетическим эффектом.

Как и другие агонисты тизанидин оказывает седативный эффект. Однако в то время как целью решения по ближайшему аналогу является устранение седативного эффекта у клонидина как побочного,

неожиданно было обнаружено, что в заявляемой комбинации этот эффект выражен незначительно, но в такой степени, что дает дополнительные преимущества: позволяет добиться лучшей переносимости у пациентов.

Настоящее изобретение предлагает пероральные препараты и
5 способы лечения млекопитающего, в частности, человека, страдающего от болевого синдрома и/или состояний/заболеваний, сопровождающихся болью. В конкретных клинических ситуациях осуществления, такие способы предусматривают системное введение композиции, для лечения острой и/или хронической боли.

10 Боль может представлять собой полиморфное нарушение. В соответствии с настоящим изобретением термин «боль» обозначает все типы боли, включая острую и постоянную боль. Предпочтительно, но не ограничиваясь, термин обозначает хронические боли, без ограничения, при: фибромиалгии, соматотрофных расстройствах, артралгиях,
15 онкологии, шейной боли, боли в плече, боли в спине, головные боли, головной боли напряжения, мигрени, диабетической невропатии, герпетической невралгии, фантомной боли в ампутированных конечностях, болях центрального генеза, зубной боли, висцеральной боли, при хирургических манипуляциях, послеоперационной боли,
20 остеогенной боли, ожоговые боли, включая солнечный ожог, урогенитальных болях, включая цистит, тонзиллитах.

Признаком настоящего изобретения является то, что совместное применение лекарственных агентов позволяет достигать большего терапевтического эффекта при состояниях, сопровождающихся болью.

25 Таким образом, настоящее изобретение, как описано выше, обеспечивает комбинацию, содержащую в эффективных количествах Миртазапин и миорелаксант – Тизанидин.

Настоящее изобретение обеспечивает, согласно изобретению, эффективное применение в профилактике или лечении, предпочтительно, хронической боли.

Настоящее изобретение, кроме того, включает в себя лечение
5 животного, например, млекопитающего, включая человека, страдающего или подверженного заболеванию болевым и/или соматоморфным расстройством.

Предпочтительно, болевое расстройство является соматоморфным болевым расстройством.

10 Частным случаем назначения являются: болевое расстройство, которое связано с воспалительными нарушениями, со спастическими нарушениями, с артритом, с аутоиммунным заболеванием.

Еще одним признаком настоящего изобретения является способ уменьшения количества терапевтического средства, требуемого для
15 создания анальгетического эффекта, который включает в себя лечение терапевтически эффективным количеством комбинации согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение Миртазапина в лекарственном препарате для одновременного и/или
20 последовательного введения с миорелаксантом Тизанидином для лечения и/или профилактики болевого расстройства. При этом миорелаксант используется в производстве лекарственного препарата для одновременного или последовательного введения с Миртазапином.

Введение миорелаксанта в комбинации с Миртазапином
25 обеспечивает вероятность снижения дозировок, применяемых активных веществ для достижения такого же терапевтического эффекта.

Дозировка активных веществ может быть снижена на 25-90%, или же 35-75%, наиболее приемлемый вариант на 50-70%.

Уменьшение требуемого количества активных веществ будет зависеть от необходимости клинического эффекта. Используемая доза
5 миртазапина представляет собой дозу, описанную ниже.

Пациенты, получавшие комбинацию миртазапина и тизанидина, не испытывали нарастающую слабость. Кроме того, пациенты переносили терапию лучше, чем в контрольной группе.

Комбинация Миртазапина и Тизанидина для удобства может быть
10 представлена в виде фармацевтической композиции в стандартной лекарственной форме. Удобная стандартная лекарственная форма содержит активные вещества в количествах: Миртазапина 5 мг - 50 мг; Тизанидина 0,5-6мг при их соотношении 20:1-5:1.

Фармацевтические композиции, согласно изобретению, содержат
15 комбинацию совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, подходящими для создания твердых пероральных лекарственных форм.

Носитель (носители) должен быть приемлемым в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не вредным для
20 реципиента. Когда компоненты комбинации вводятся отдельно, каждый из них в целом представлен в виде фармацевтической композиции.

В настоящее время фармацевтические композиции чаще назначаются пациенту в "упаковках для пациентов", содержащих полный курс лечения в одной упаковке, обычно блистерной упаковке.

25 Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде лекарственных форм, таких как таблетки, пастилки, крахмальные капсулы, капсулы, микрокапсулы, каждая из которых

содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул. Активный ингредиент может также присутствовать в виде болюса и содержаться внутри липосом.

Возможность осуществления изобретения может быть
5 продемонстрирована следующими (не ограничивающими объем изобретения) примерами:

ПРИМЕР 1 Таблетка

Миртазапина 20 мг

Тизанидина 1мг

10 Маннитол 225 мг

Магния стеарат 5 мг

Диоксид кремния 1 мг

Лактоза 48 мг

ПРИМЕР 2. Применение моделей на животных для исследования
15 анальгезирующей активности

Животная модель химически индуцированной боли использовали для определения анальгезирующей активности различных концентраций исследуемой комбинации.

Формалиновый тест на мышах.

20 Комбинацию Миртазапина и Тизанидина вводили перорально группам из десяти самцов мышей. Уменьшение времени индуцированного формалином лизания задней лапы, фиксируемое с пятиминутными интервалами во время следующего периода продолжительностью от 0 до 35 минут после инъекции формалина, на
25 50% или более (>50%) указывает на значительную анальгезирующую активность. Статистический анализ осуществляли с помощью однофакторного анализа, для чего использовали, критерий Стьюдента

для сравнения результатов, полученных с Миртазапином и Тизанидином, с результатами, полученными в сравнении с контролем (раствор глюкозы). Принимали значимость $P < 0,05$. Результаты приведены ниже:

«Миртазапин и Тизанидин»

5 р/о – пероральный путь введения (per oss)

р/е – парентеральный путь введения (parenteral)

Препарат	Способ введения	Вводимая доза мг	Время лизания задней лапы (секунды) (Среднее значение±СОС)						
			Время (минуты)						
			0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35
Контроль	p/o	--	71,2±3,2	70,9±0,9	78,0±5,7	79,4±12,9	75,1±19,2	41,2±9,6	14,5±7,4
Миртазапин	p/o	2,4	69,5±11,3	10,2±2,8	64,1±1,5	59,5±2,8	42,5±9,9	39,4±8,8	36,9±14,3
Тизанидин	p/o	0,32	67,8±9,1	66,9±3,7	67,5±12,1	54,3±9,7	45,5±6,8	45,0±11,2	35,3±10,4
Миртазапин+Тизанидин	p/o	1,2+0,16	55,4±12,1	47,3±13,5	43,7±1,9	19,6±10,7	26,3±8,1	24,6±9,2	14,1±5,9
Миртазапин+Тизанидин	p/o	2,4+0,32	46,7±2,8	42,4±13,8	29,4±8,1	34,9±11,5	33,1±15,2	6,5±9,2	19,3±11,5
Миртазапин+Тизанидин	p/o	3,6+0,48	45,2±17,4	41,9±8,4	40,1±12,5	25,2±10,3	11,7±1,9	27,2±9,4	18,7±6,6
Кеторолак	p/e	30	26,8±13,2	10,1±2,6	12,0±5,4	22,1*±2,0	15,4*±1,3	10,2±6,1	4,9±2,7

*P<0,05 по отношению к контрольной группе, получавшей раствор глюкозы

Результаты указывают на то, что оральное введение комбинации Миртазапин+Тизанидин приводит к анальгезии после 15-20-й минут на фоне введения пробы формалина. Референс-лекарство, Кеторолак, вызывает значительный анальгезирующий эффект во время ранней (0-5 минут) средне-отсроченной (15-25 минут) и поздней фазе после инъекции формалина, как и ожидалось.

Установлено также, что использование комбинации в виде твердой лекарственной формы перорально при заявленном соотношении активных компонентов, позволяет достичь необходимого периода полувыведения тизанидина, который в отличие от миртазапина, длительно циркулирующего в крови, обычно быстро выводится из организма.

При практическом применении предлагаемой комбинации, комбинация может быть соединена в качестве активной составляющей в однородной смеси с приемлемым инертным фармацевтическим носителем в соответствии с обычными фармацевтическими способами составления смесей.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация для лечения при болевых расстройствах в виде твердой лекарственной формы для перорального введения, характеризующаяся тем, что она содержит Миртазапина 5 мг -
5 50 мг; Тизанидина 0,5-6 мг при их соотношении 20:1-5:1 и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что болевое расстройство является соматоморфным болевым расстройством.

10 4. Фармацевтическая комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что болевое расстройство связано с воспалительными нарушениями.

5. Фармацевтическая комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что болевое расстройство связано со спастическими нарушениями.

15 6. Фармацевтическая комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что болевое расстройство связано с артритом.

7. Фармацевтическая комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что болевое расстройство связано с аутоиммунным заболеванием.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/000165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00, 9/20, 31/00, 31/41, 31/433, 31/55, A61P 25/00, 25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

ESP@CENET, PatSearch (RUPTO internal), PubMed, PAJ, USPTO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
D,Y	US 2008/0020076 A1 (KHEM JHAMANDAS et al.) 24.01.2008, par. [0010], [0011], [0052], [0061] [0067], [0068], the claims 1-3	1-5
Y	KALIKSTA® (Calixta). Instruksia po primeneniju, protivopokazania i sostav. Entsiklopedia RLS® N° LP-001110 dated 03.11.2011. [on-line] , [retrieved on 18.06.2014]. Found in Internet: <URL: http://www.rlsnet.ra/tn_index_id_50150.htm>, p.1-3	1-5
Y	SIRDALUD® (Sirdalud®). Instruksia po primeneniju, protivopokazania i sostav. Entsiklopedia RLS® N° P N012947/01 dated 03.08.2010. [on-line], [retrieved on 19.06.2014]. Found in Internet: <URL: http://www.rlsnet.ra/tn_index_id_2924.htm>, p.1-7	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2014 (19.06.2014)

Date of mailing of the international search report

26 June 2014 (26.06.2014)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000165

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации МПК

В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 9/00, 9/20, 31/00, 31/41, 31/433, 31/55, A61P 25/00, 25/04

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

ESP@CENET, PatSearch (RUPTO internal), PubMed, PAJ, USPTO

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
D,Y	US 2008/0020076 A1 (KHEM JHAMANDAS et al.) 24.01.2008, параграфы [0010], [0011], [0052], [0061] [0067], [0068], формула п.п.1-3	1-5
Y	КАЛИКСТА® (Calixta). Инструкция по применению, противопоказания и состав. Энциклопедия РЛС® № ЛП-001110 от 03.11.2011. [он-лайн], [найден 18.06.2014]. Найдено из Интернет: <URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50150.htm > , с.1-3	1-5
Y	СИРДАЛУД® (Sirdalud®) . Инструкция по применению, противопоказания и состав. Энциклопедия РЛС® № П N012947/01 от 03.08.2010. [он-лайн], [найден 19.06.2014]. Найдено из Интернет: <URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2924.htm > , с.1-7	1-5



последующие документы указаны в продолжении графы С.



данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“L” документ, подвергающийся сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	

Дата действительного завершения международного поиска

19 июня 2014 (19.06.2014)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске

26 июня 2014 (26.06.2014)

Наименование и адрес ISA/RU:

ФИПС,
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1

Факс: (499) 243-33-37

Уполномоченное лицо:

Виноградова А.

Телефон № 495 531 65 15