

### **Перекрестные ссылки на родственные заявки**

Согласно §119(е) раздела 35 Кодекса законов США заявка на данный патент претендует на приоритет по дате регистрации предварительной заявки на патент США № 60/566686, поданной 29 апреля 2004 г., раскрытие которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

### **Введение**

#### **Предпосылки создания изобретения**

Боль представляет собой проблему, с которой сталкивается большая часть населения. Боль, например боль невротического происхождения и т.п., имеет как периодический, так и хронический характер, и может возникать как реакция на различные раздражители, в том числе стресс, повреждение, токсины в окружающей среде и т.п. Независимо от того, является ли она хронической или острой, боль причиняет физический, финансовый и эмоциональный урон тем, у кого она возникает, а также их родным и друзьям.

Были разработаны разнообразные терапевтические средства для применения при лечении больных, страдающих от боли, однако надежная методика лечения для эффективного избавления от боли остается недостижимой. Некоторые средства, например аспирин, ацетаминофен, сосудосуживающие средства и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, например ибупрофен и напрозин, вводятся системно традиционными путями, например перорально и внутривенно. Несмотря на преобладание подобной формы лечения боли разнообразных типов, в некоторых случаях системное введение упомянутыми традиционными путями может быть не рекомендовано. Например, следствием перорального введения аспирина может быть желудочное расстройство и дискомфорт больного. Кроме того, упомянутое средство может проявлять субъективную системную токсичность, которая может перевесить любые терапевтические преимущества, обеспечиваемые упомянутым средством. И, наконец, не любая боль эффективно излечивается с помощью традиционных средств, например аспирина, которым придается форма для путей системной доставки, таких как пероральный и внутривенный пути введения.

Таким образом, существует постоянная заинтересованность в выявлении композиций местного действия, пригодных для применения при лечении боли. Интерес представляет введение композиций, которые эффективно излечивают боль и обеспечивают быстрое проникновение эффективного количества активного агента через кожную поверхность, например, для обеспечения быстрого облегчения боли.

**Ссылки на материалы, представляющие интерес.**

К патентам США, представляющим интерес, относятся № 6787149; 6720001; 6716449; 6713470; 6638981; 6586478; 6576650; 6562363; 6538008; 6383471; 6143278; 5989585; 5948389; 5935975; 5883115; 5703101; 5589480; 5580876; 5486362; 5260066 и 4822617. Интерес представляют также Фуллертон (Fullerton) и другие, Acta. Pharm. Nord. (1991) 3:181-182; Ганон (Gagnon) и другие, Pain Res. Manag. (2003); Гош (Ghosh) и Багериан (Bagherian), Pharm. Dev. & Tech. (1996) 285-291; 8(3):149-154; Хьюитт Д. Дж. (Hewitt D.J.), Clin. J. Pain. (2000); 16(2 Suppl.): S73-79; и Морли (Morley) и другие, Palliat. Med. (2003); 17(7):576-587.

### **Сущность изобретения**

Предлагаются способы и композиции для введения метадона субъекту. Аспекты настоящего изобретения включают применение лекарственной формы метадона местного действия, например пластиря, либо аналогичной лекарственной формы для местного введения. Способы и композиции, являющиеся предметом настоящего изобретения, находят разнообразные варианты применения, например, при лечении боли разнообразных типов.

### **Краткое описание фигур**

Представленные в настоящем описании фигуры не обязательно выполнены с соблюдением масштаба, причем некоторые компоненты и отличительные особенности преувеличены для наглядности.

На фиг. 1А-1Е представлены результаты испытаний устойчивости метадона в различных растворителях, проводившихся в течение определенного периода времени, где на фиг. 1А представлены результаты для времени 0, на фиг. 1В представлены результаты испытаний, проводившихся в течение одного месяца, на фиг. 1С представлены результаты испытаний, проводившихся в течение двух месяцев, на фиг. 1Д представлены результаты испытаний, проводившихся в течение трех месяцев и на фиг. 1Е представлены результаты испытаний, проводившихся в течение шести месяцев.

На фиг. 2А-2С представлены графические результаты различных исследований *in vivo*, которые рассматриваются в приведенном ниже экспериментальном разделе.

### **Подробное описание изобретения**

Предлагаются способы и композиции для введения метадона субъекту. Аспекты способов, являющихся предметом настоящего изобретения, включают местное применение лекарственной формы метадона местного действия, которая содержит эффективное количество метадона, где метадон является единственным активным агентом, присутствующим в упомянутой лекарственной форме. Аспекты также включают введение в контакт с кожной поверхностью субъекта термопластичной эластомерной матрицы, которая содержит эффективное количество метадона, и нахождение матрицы на кожной поверхности в течение периода времени, достаточного для того, чтобы метадон оказался доставленным субъекту. В некоторых вариантах осуществления упомянутая матрица может представлять собой матрицу из блок-

сополимера стирола, бутадиена и стирола либо матрицу из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола. Предлагаются также лекарственные формы местного действия, которые содержат эффективное количество метадона как единственного активного агента и термопластичные эластомерные матрицы, содержащие метадон. Способы и композиции, являющиеся предметом настоящего изобретения, находят разнообразные варианты применения, например, при лечении боли разнообразных типов.

Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения следует понять, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку таковые, естественно, могут изменяться. Следует понимать также, что использованная в настоящем описании терминология предназначена для описания лишь конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться лишь прилагаемой формулой изобретения.

В случае предоставления ряда значений следует понимать, что настоящее изобретение включает каждое промежуточное значение (до десятой доли единицы нижнего предела, если только контекст четко не оговаривает иное), лежащее между верхним и нижним пределами данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение, лежащее в пределах упомянутого диапазона. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны и также входят в объем изобретения, подчиняясь любому конкретно исключенному пределу в указанном диапазоне. Там, где указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие любой или оба из упомянутых включенных пределов, также включаются в объем изобретения.

Способы, изложенные в настоящем описании, могут осуществляться в любом порядке перечисленных явлений, который представляется логически возможным, а также в изложенном порядке явлений.

При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, применяемые в настоящем изобретении, имеют такое же значение, которое традиционно понимается рядовым специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения могут также применяться любые способы и материалы, подобные либо эквивалентные описанным в настоящем описании, ниже приводится описание предпочтительных способов и материалов.

Все публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми производится ссылка на упомянутые публикации.

Следует обратить внимание на то, что применяемое в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения единственное число включает также и множественное число, если только контекстом четко не указывается иное. Дополнительно следует обратить внимание на то, что пункты формулы изобретения могут быть составлены таким образом, который исключает любой факультативный элемент. Подобное заявление, как таковое, предназначено выполнять роль предшествующей основы для применения такой исключающей терминологии, как "лишь", "только" и т.п., в связи с перечислением элементов пункта формулы изобретения либо применением "отрицательного" ограничения.

Публикации, обсуждаемые в настоящем описании, предоставлены лишь для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто, входящее в настоящее описание, не должно рассматриваться как признание того, что настоящее изобретение лишено права датирования такой публикации более ранним числом в силу более раннего изобретения. В дополнение к этому, приведенные даты публикаций могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут нуждаться в независимом подтверждении.

Как подытожено выше, настоящее изобретение предлагает способы и композиции для введения метадона субъекту. При дальнейшем описании аспектов настоящего изобретения вначале подробно рассматриваются аспекты способов, являющихся предметом настоящего изобретения, после чего рассматриваются другие аспекты изобретения, например, фармацевтические композиции, наборы и системы, соответствующие настоящему изобретению, а также характерные варианты применения, в которых применяются упомянутые способы и композиции.

#### Способы

Как рассматривалось выше, аспекты настоящего изобретения предлагают способы введения метадонового компонента субъекту. Термин "метадоновый компонент" означает метадон-(6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептан) и его аналоги либо производные. Например, к числу производных метадона, являющихся метадоновыми компонентами, относятся производные, описанные в патенте США № 5710256, раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления в роли метадонового компонента может выступать норметадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гексанон) либо промежуточное химическое соединение метадона, например 4-циано-2-диметиламино-4,4-дифенилбутан, причем следует понимать, что все они предусматриваются настоящим изобретением и включаются в ссылки на метадон, если только не указано иное.

Термин "введение" означает доставку определенного количества метадона субъекту, причем отличительные особенности настоящего изобретения включают системное введение определенного количества метадона субъекту. Термин "системное введение" означает, что упомянутый агент оказывает не только местное действие там, где наложен пластырь, т.е. в тканях, находящихся под участком кожи под

пластырем, но, вместо этого, активное лекарственное средство (метадон) доставляется таким образом, что достигает многочисленных отдаленных частей субъекта через систему кровообращения. Как правило, "субъектами" настоящего изобретения являются "млекопитающие" либо "млекопитающее", причем упомянутые термины применяются в широком смысле слова для описания организмов, которые входят в класс млекопитающих. Интерес представляет лечение приматов способами, являющимися предметом настоящего изобретения (например, людей, шимпанзе и обезьян), причем способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, особо пригодны для применения при лечении людей, страдающих от боли невротического происхождения, ноцицептивной боли, воспалительной боли, острой боли, хронической боли, раковой боли и боли других типов, описанных выше.

Отличительной особенностью вариантов осуществления настоящего изобретения является то, что упомянутый агент системно вводится субъекту способом, обеспечивающим терапевтический уровень упомянутого агента в крови субъекта в течение продолжительного периода времени. В то время как "терапевтический уровень", достигнутый в данном варианте осуществления, может изменяться, в некоторых характерных вариантах осуществления терапевтическим обезболивающим уровнем агента, достижаемым при практическом осуществлении способов, являющихся предметом настоящего изобретения, является уровень агента в крови в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 500 нг/мл. Терапевтический уровень для обезболивания, достижаемый после данного введения, может сохраняться в течение продолжительного периода времени, например от приблизительно 4 ч до приблизительно 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления, следствием введения в соответствии со способами, являющимися предметом настоящего изобретения, является профиль уровня упомянутого агента в крови, характеризующийся по крайней мере первой фазой, отличающейся начальным повышением уровня в крови в течение начального периода времени, составляющего от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 ч, например, от приблизительно 0,25 до приблизительно 8 ч, за которой следует вторая фаза, отличающаяся постепенным снижением уровня в течение продолжительного периода времени, составляющего, например, от приблизительно 2 до приблизительно 24 ч или более, где вторая фаза дольше первой фазы по крайней мере приблизительно в 2 раза, например, по крайней мере приблизительно в 5 раз или даже в 10 раз или более.

Характерной особенностью вариантов осуществления настоящего изобретения является то, что упомянутый агент вводят, как описывалось выше, с помощью лекарственной формы местного действия. Как подробнее рассматривается ниже, в качестве вариантов осуществления настоящего изобретения для вышеупомянутого введения предлагается лекарственная форма местного действия, содержащая дозу либо количество метадонового компонента в пределах от приблизительно 0,10 до приблизительно 30,0 мас.% метадонового компонента, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15,0 мас.%, например, от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,0 мас.%.

В самом широком смысле, может применяться любая удобная лекарственная форма метадона местного действия, обеспечивающая необходимое проникновение метадона в упомянутой лекарственной форме через поверхность кожи к целевому участку субъекта. Лекарственной формой местного действия может быть гель, лосьон, спрей, мазь, крем, пластырь, лента, липкий пластырь и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления, метадон присутствует в матрице, причем к числу матриц, представляющих интерес, относятся (но без ограничения) макромолекулярные матрицы, такие как термопластичные эластомерные матрицы, например, матрицы из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола, матрицы из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственными формами метадона местного действия являются лекарственные формы, в которых единственным активным агентом является активный метадоновый компонент. Эти варианты осуществления, как таковые, отличаются тем, что в лекарственных формах местного действия отсутствуют любые другие активные агенты. Лекарственными формами метадона местного действия, применяемыми в способах, являющихся предметом настоящего изобретения, являются лекарственные формы, содержащие эффективное количество метадонового компонента, где во многих вариантах осуществления упомянутый компонент является единственным активным агентом в упомянутой лекарственной форме местного действия. Соответственно, термин "лекарственная форма метадона местного действия", применяемый в настоящем описании (и аналогичные термины), означает лекарственную форму, содержащую метадоновый компонент и способную ввести метадоновый компонент субъекту через поверхность части тела упомянутого субъекта.

Несмотря на то, что количество активного агента в лекарственных формах, являющихся предметом настоящего изобретения, изменяется, во многих вариантах осуществления количеством метадонового компонента, присутствующим в лекарственных формах местного действия, является количество, эффективное для лечения боли у субъекта, включая количество, эффективное для, по крайней мере, снижения частоты и/или интенсивности боли, т.е. присутствующим в лекарственной форме, по крайней мере, в количестве, снижающем боль. Согласно некоторым вариантам осуществления, метадон может присутствовать в количестве, предупреждающем боль, благодаря чему величина или интенсивность боли не только снижается, но боль полностью ликвидируется, по крайней мере, в течение определенного периода времени, количеством активного агента, присутствующим в лекарственной форме. Согласно некоторым

вариантам осуществления присутствующее количество метадона может быть достаточным лишь для местного действия, лишь для системного действия или метадон может присутствовать в таком количестве, которое является достаточным как для местного, так и для системного действия для лечения боли. Как рассматривалось выше, во многих вариантах осуществления введение является системным. Подобным образом, метадон может присутствовать в количестве, достаточном для оказания действия в качестве  $\mu$ -опиоидного агониста и/или антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата ("NMDA") местно, системно либо как местно, так и системно. Варианты осуществления могут включать от приблизительно 0,10 до приблизительно 30,0 мас.% метадонового компонента, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15,0 мас.%, например, от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,0 мас.%.

Как отмечалось выше, лекарственные формы метадона местного действия могут принимать любой вид, обеспечивающий возможность эффективной местной доставки метадонового компонента. Термины "местного действия", "местное введение" и аналогичные применяются в настоящем описании в своем традиционном значении, обозначая непосредственный контакт с поверхностью тела, например кожей, глазами, слизистой оболочкой и губами, которая может находиться в или на любой части тела, включая (но без ограничения) эпидермис, любую другую дерму или любую другую ткань тела. Местное введение или применение означает прямой контакт лекарственной формы метадона с тканью, например, кожей или мембранный, например роговицей или слизистой полости рта, вагины либо щеки. Местное введение включает также нанесение на отвердевшие ткани, например зубы, и придатки кожи, например ногти и волосы. Согласно многим вариантам осуществления лекарственными формами местного действия являются лекарственные формы, предназначенные для нанесения на неповрежденную, ороговевшую поверхность кожи субъекта.

Метадоновый компонент может вводиться в состав лекарственных форм местного действия в твердой, полутвердой, жидкой либо газообразной формах, например (но без ограничения), в состав гелей, лосьонов, эмульсий, кремов, паст, желе, лекарственных веществ в вязком носителе, наносимых кисточкой в горло, на кожу и т.п., порошков, пластырей, мазей, спреев, например аэрозолей, или же он может быть в форме "конечного" носителя, т.е. нерастекающегося вещества, сохраняющего свою форму, например пластиря, биоадгезивной ленты, перевязочного материала и повязки, например, присущего на поверхности основы. Лекарственные формы местного действия, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть водными либо неводными и им может придаваться форма раствора, эмульсии либо супензии.

Лекарственные формы местного действия могут содержать один или несколько компонентов, повышающих проникновение, загустителей, разбавителей, эмульгаторов, диспергирующих добавок или связующих компонентов. Например, лекарственная форма метадона местного действия может изготавливаться с или для применения со способствующим проникновению внутрь средством. Способствующие проникновению внутрь средства, к числу которых относятся химические способствующие проникновению внутрь средства и физические способствующие проникновению внутрь средства, облегчают доставку упомянутого соединения через кожу и могут называться также, взаимозаменяя, "интенсификаторами проникновения". К числу физических способствующих проникновению внутрь средств относятся, например, электрофоретические методы, такие как ионтофорез, применение ультразвука (или "фенофорез") и т.п. Химическими способствующими проникновению внутрь средствами являются вещества, которые вводятся перед, вместе или же сразу после введения активного агента, которые повышают проницаемость кожи, в частности, рогового слоя, обеспечивая повышенное проникновение активного агента через кожу.

К числу соединений, которые могут применяться для повышения проницаемости кожи, относятся (но без ограничения) диметилсульфоксид (DMSO) и децилметилсульфоксид (C10 MSO); простые эфиры, напримерmonoэтиловый эфир диэтиленгликоля, декаоксиэтиленолеиловый эфир и монометиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, например лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилtrimетатаммония, хлорид бензалкония, Полоксамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин; 1-замещенные азациклогептан-2-оны, в частности, 1-н-додецилциклогептан-2-он; спирты, например этанол, пропанол, октанол, бензиновый спирт и т.п.; петролатумы, например вазелин (петролатум), минеральное масло (вазелиновое масло) и т.п.; жирные кислоты, например C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> и другие жирные кислоты (например, изостеариновая кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, лауриновая кислота, валериановая кислота); C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирные спирты (например, олеиловый спирт, лауриловый спирт); низшие алкиловые эфиры C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот и других жирных кислот (например, этилолеат, изопропилмиристат, бутилстеарат, метиллаурат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, метилпропионат, этилолеат); моноглицериды C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот (например, глицерилмонолаурат); полиэтиленгликоловый эфир тетрагидрофурфурилового спирта; 2-(2-этоксиэтокси)этанол; монометиловый эфир диэтиленгликоля; алкилариловые эфиры полиэтиленоксида; монометиловые эфиры полиэтиленоксида; диметиловые эфиры полиэтиленоксида; низшие диалкиловые эфиры C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> двухосновных кислот (например, дизопропиладипат); этилацетат; ацетоуксусный эфир; их полиолы и сложные эфиры, например, пропиленгликоль, этиленгликоль, глицерин, бутандиол, полиэтиленгликоль и полиэтиленгликольмонолаурат; амиды и другие азотистые соединения, например, мочевина, диметилацетамид (DMA), диметилформа-

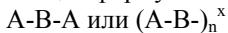
мид (DMF), 2-пирролидон, N-алкилпирролидон, например, 1-метил-2-пирролидон; этаноламин, диэтаноламин и триэтаноламин; терпены; алканоны и органические кислоты, в частности, салициловая кислота и салицилаты, лимонная кислота и янтарная кислота. Дополнительные химические и физические способствующие проникновению внутрь средства описаны, например, в *Transdermal Delivery of Drugs*, под редакцией А.Ф. Кидониус (A.F. Kydonieus), 1987, CRL Press; *Percutaneous Penetration Enhancers*, под редакцией Смит (Smith) и других (CRC Press, 1995); Леннеруас (Lenneruas) и другие, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2002; 54(4):499-508; Каранде (Karande) и другие, *Pharm. Res.*, 2002; 19(5):655-660; Вадди (Vaddi) и другие, *J. Pharm. Sci.*, 2002 July; 91(7):1639-1651; Вентура (Ventura) и другие, *J. Drug Target* 2001; 9(5):379-393; Шокри (Shokri) и другие, *Int. J. Pharm.*, 2001; 228(I-2):99-107; Судзуки (Suzuki) и другие, *Biol. Pharm. Bull.*, 2001; 24(6):698-700; Альберти (Alberti) и другие, *J. Control Release* 2001; 71(3):319-327; Голдстейн (Goldstein) и другие, *Urology* 2001; 57(2):301-305; Кийявиайнен (Kijavainen) и другие, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2000; 10(2):97-102; и Тенъярла (Tenjarla) и другие, *Int. J. Pharm.*, 1999; 192(2): 147-158.

В случае применения химических способствующих проникновению внутрь средств упомянутое способствующее проникновению внутрь средство подбирают на совместимость с метадоном, и оно присутствует в количестве, достаточном для облегчения доставки метадона через кожу субъекта.

Местное применение лекарственных форм метадона, являющихся предметом настоящего изобретения, может осуществляться различными способами, в том числе (но без ограничения) посредством втирания, распыления и т.п. лекарственной формы, соответствующей настоящему изобретению, на участке неповрежденной кожи, размещения в соответствующем положении матрицы (такой как макромолекулярная матрица, например, термопластичная эластомерная матрица и т.п.), которая содержит определенное количество метадона, на участке неповрежденной кожи и т.п. Лекарственные формы метадона, пригодные для трансдермального введения, могут также доставляться посредством ионтофореза и т.п.

Как отмечалось выше, варианты осуществления включают лекарственные формы метадона местного действия, выполненные в виде карандашей-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, лосьонов, кремов, мазей, паст, желе, лекарственных веществ в вязком носителе, наносимых кисточкой в горло, на кожу и т.п., порошков, спреев, таких как аэрозоли, эмульсий, пластирей и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственные формы метадона могут быть представлены в виде клейкой основы, такой как самоклеящаяся основа, например термопластичной эластомерной матрицы и т.п., например, в виде отдельного пластиря, биоадгезивной ленты или пленки, липкого пластиря и т.п., приспособленной к нахождению в тесном контакте с поверхностью части тела, например эпидермисом субъекта, в течение определенного периода времени. Например, такие матрицы могут включать основной либо матричный компонент, например макромолекулярную матрицу, такую как термопластичный эластомерный компонент, в котором удерживается эффективное количество метадона. Основной либо матричный слой может быть функционально связанным с основой либо подложкой. Варианты осуществления включают макромолекулярные матрицы, которые содержат эффективное количество метадона. Макромолекулярным веществом, которое может применяться в соответствии с настоящим изобретением, может быть либо натуральное макромолекулярное вещество, либо синтетическое макромолекулярное вещество. Оно может быть адгезивным либо неадгезивным, например оно может быть адгезивным по своей природе либо неадгезивным по своей природе. В случае применения неадгезивного вещества к нему может добавляться адгезивный компонент для придания адгезивных свойств для достижения необходимого уровня адгезивности. Примерами макромолекулярных веществ, которые могут применяться в настоящем изобретении, являются (но без ограничения) натуральный каучук, полизопрен, полиизобутилен, блок-сополимеры стирола, изопрена и стирола ("SIS"), блок-сополимеры стирола, бутадиена и стирола ("SBS"), сложные полиакриловые эфиры, сложные полиметакриловые эфиры, сополимеры акрилового сложного эфира и метакрилового сложного эфира, сополимеры акриловой кислоты, акрилового сложного эфира и винилацетата, кумарон-инденовые смолы и т.п. Эти макромолекулярные вещества могут применяться самостоятельно либо в комбинации двух или нескольких, причем во многих вариантах осуществления в качестве матрицы могут применяться два или несколько макромолекулярных веществ. Матрицы, как правило, легко отделяются от кожи без ощущимой боли либо раздражения. Несмотря на то что варианты осуществления матриц, содержащих метадон, являются предметом настоящего изобретения, по своей природе способны прилипать к поверхности кожи, преимущественно степень их способности к сцеплению такова, что они легко отделяются от поверхности кожи.

Во многих вариантах осуществления термопластичный эластомер является основной составной частью матрицы. Упомянутым термопластичным эластомером, как правило, является блок-сополимер, который может быть представлен следующей общей формулой:



где A является, по существу, моновинилзамещенным блок-сополимером ароматического соединения,

В является, по существу, блок-сополимером конъюгированных диолефинов,

n представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 7 и

x обозначает остаток, полученный из полифункционального соединения, с которым комбинируются цепи (A-B) 3-7(n) полимера.

Блок-сополимер упомянутой формулы в некоторых вариантах осуществления может представлять

собой термореактивный блок-сополимер, радиальный термореактивный блок-сополимер либо их смесь.

К числу вышеупомянутых моновинилзамещенных ароматических соединений относятся (но без ограничения) стирол, о- либо п-винилтолуол, метилстирол и этилстирол. К числу конъюгированных диолефинов относятся (но без ограничения) 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен и изопрен. Комбинация стирола с 1,3-бутадиеном и комбинация стирола с изопреном представляют собой комбинации, которые могут применяться. Варианты осуществления включают матрицы блока А, который может быть полимером стирола, и блока В, который представляет собой полимер изопрена либо бутадиена.

Конечный блок А в вышеупомянутом блок-сополимере может содержаться в нем в количестве, колеблющемся в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 80 мас.% упомянутого блок-сополимера, например, от приблизительно 14 до приблизительно 22 мас.%.

Кроме того, факультативными компонентами матрицы (или других лекарственных форм метадона местного действия) могут быть (но без ограничения) растворители, смолы, воски, например вазелиновое масло и т.п., антиоксиданты, например дибутилгидрокситолуол и т.п., а также другие факультативные компоненты, описанные в этом документе. Например, к числу типовых растворителей, которые могут применяться, относятся (но без ограничения) минеральное масло, N-метил-2-пирролидон, дизопропилядипат, DEET (N,N-диэтилтолуамид), PEG (полиэтиленгликоль), Di (пропиленгликоль), дегидратированный спирт, вода и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственные формы включают DEET, причем DEET присутствует в количестве, колеблющемся в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 30%, включая от приблизительно 5 до приблизительно 25%, включая от приблизительно 5 до приблизительно 20%, например, от приблизительно 7,5 до приблизительно 15%, например, 10%. К числу типовых смол, которые могут применяться, относится (но без ограничения) ациклическая насыщенная углеводородная смола, полибутадиен с концевыми гидроксильными группами и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма метадона местного действия, применяемая в настоящем изобретении, может быть получена из водонерастворимых компонентов либо их солей, например эмульсий на водной основе. В таких вариантах осуществления лекарственные формы могут включать достаточное количество фармацевтически приемлемого эмульгатора для эмульгирования компонента(ов). К числу пригодных эмульгаторов относятся (но без ограничения) фосфатидилхолины, лецитин и т.п. В лекарственные формы метадона могут включаться также другие добавки, например добавки, регулирующие pH. К числу агентов, регулирующих pH, например, могут относится (но без ограничения) кислоты, например хлористо-водородная кислота, основания либо буферы, например лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия либо глюконат натрия. В дополнение к этому, могут применяться консерванты, имеющие антимикробную активность. К числу антимикробных консервантов, которые могут применяться, относится (но без ограничения) метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт.

Согласно некоторым вариантам осуществления данная матрица может присутствовать в защитном слое или основе. Упомянутая основа, как правило, изготавливается из гибкого материала, способного прилагаться при движении человеческого тела, которым могут быть, например, различные нетканые полотна, текстильные ткани, спандекс, фланель или слоистый материал из этих материалов с полиэтиленовой пленкой, полиэтиленгликольтерефталатной пленкой, поливинилхлоридной пленкой, пленкой из сopolимера этилена и винилацетата, полиуретановой пленкой и т.п. Термин "гибкий" означает, что опора может в существенной степени изгибаться или сворачиваться без излома, разрыва, растрескивания и т.п.

Упомянутая основа может быть пористой либо непористой, однако, она, как правило, является непористой. Согласно некоторым вариантам осуществления защитный слой, по существу, является непроницаемым для матричной композиции, метадона и жидкостей, например для любых жидкостей, выделяющихся на участке применения. Подобная непроницаемость защитного слоя повышает эффективность матричной композиции, содержащей метадон. Например, значительная непроницаемость для метадона способствует повышению или увеличению проникновения метадона в кожу.

Длина и ширина основы, как правило, по существу, соразмерна, в том числе точно соразмерна с длиной и шириной матричной композиции, содержащей метадон, с которой она связана. Толщина опорного слоя может колебаться в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мкм, однако, согласно некоторым вариантам осуществления может быть меньше 10 мкм и/или превышать 1000 мкм.

В дополнение к матричной композиции, содержащей метадон, и опорному слою (в случае его присутствия), на поверхности матричной композиции, содержащей метадон, напротив опорного слоя, может располагаться снимаемая плёнка, обеспечивающая защиту матричной композиции, содержащей метадон, от окружающей среды. Снимаемая плёнка может изготавляться из любого пригодного материала, причем к числу типовых снимаемых плёнок относятся полизифирные пленки, например полиэтилентерефталат, полипропилен и т.п. Трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, может изготавляться с использованием любого пригодного метода. Один из пригодных методов изготовления трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, являющейся предметом настоящего изобретения, заключается в получении пастообразной смеси посредством однородного перемешивания вышеупомянутых ингредиентов с последующим нанесением пасты на основу, с последующим раз-

резанием полученного продукта по соответствующим размерам с получением необходимой трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой. Количество матричного слоя, содержащего метадон, присутствующее на защитном слое, может изменяться, причем согласно некоторым вариантам осуществления упомянутое количество может колебаться в пределах от приблизительно 500 до приблизительно 10000 г/м<sup>2</sup>.

Форма трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, может изменяться, причем типовые формы включают (но без ограничения) квадрат, прямоугольник, овал, круг, треугольник и т.п. Размер трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, также может изменяться, причем согласно многим вариантам осуществления упомянутый размер может колебаться в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 1000 см<sup>2</sup> или более, например, согласно некоторым вариантам осуществления упомянутый размер колебается в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 300 см<sup>2</sup>, например, от приблизительно 20 до приблизительно 200 см<sup>2</sup>, например, от приблизительно 130 до приблизительно 150 см<sup>2</sup>. Согласно некоторым вариантам осуществления площадь поверхности достаточна для полного покрытия туловища субъекта. Соответственно площадь поверхности может колебаться в пределах от приблизительно 1000 до приблизительно 5000 см<sup>2</sup> или более, причем согласно некоторым вариантам осуществления размеры трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, являющейся предметом настоящего изобретения, могут составлять приблизительно 1 м на приблизительно 1 м. Более подробное описание способа изготовления смотри, например, в патенте США № 5827529, раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Согласно типовому способу изготовления трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, осуществляется введение метадона в макромолекулярную матрицу, например матрицу из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и т.п., и намазывание полученного препарата на поверхность защитного слоя с получением матричного слоя, содержащего метадон, на защитном слое. Матрица, содержащая метадон, находящаяся на защитном слое, может покрываться съемной прокладкой или покрытием. Полученная трансдермальная система может нарезаться, в случае необходимости, на куски меньших размеров и/или различных форм.

Например, смесь, содержащая один термопластичный эластомер или их комбинацию либо один или несколько других компонентов, например, описанных в настоящем описании, может нагреваться до размягчения или расплавления упомянутой смеси. После этого полученная смесь может охлаждаться, и соответствующее количество метадона может добавляться в упомянутую смесь и перемешиваться в течение определенного периода времени для диспергирования метадона в упомянутой смеси. Полученная подобным образом матрица, содержащая метадон, может в последующем намазываться или наноситься на основу с помощью дозирующего валика, устройства с реверсивным валиком для нанесения покрытий, устройства для нанесения покрытий через щелевой мундштук, ножевого устройства для нанесения покрытий и т.п. Следует обратить внимание на то, что вышеупомянутые способы изготовления являются всего лишь репрезентативными. Может быть использован любой удобный способ, пригодный для получения трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, являющейся предметом настоящего изобретения.

Независимо от лекарственной формы метадона местного действия, при практическом осуществлении способов, являющихся предметом настоящего изобретения, лекарственная форма метадона местного действия, являющаяся предметом настоящего изобретения, наносится на поверхность тела субъекта, например, на поверхность кожи субъекта, способом, достаточным для обеспечения проникновения эффективного количества метадона через кожу. Лекарственная форма метадона местного действия может наноситься непосредственно на источник боли либо непосредственно на поверхность кожи, связанную с болью или же может не наноситься непосредственно на источник боли. Согласно тем вариантам осуществления, где применяется трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, упомянутая система вначале извлекается из любой упаковки, которая может присутствовать, после чего удаляется защитный слой, в случае его наличия, с обнажением, тем самым, матрицы, содержащей метадон. После этого трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, размещается в соответствующем положении на поверхности тела, например, на поверхности кожи субъекта. Как упоминалось выше, системы доставки, включающие матрицу, содержащую метадон, согласно некоторым вариантам осуществления, являются самоклеящимися, т.е. адгезивными по своей природе, и, вследствие этого, могут крепиться в соответствующем положении, т.е. съемно связываться с поверхностью кожи без применения дополнительных клейких материалов либо других средств для удержания матрицы, содержащей метадон, на соответствующем месте над лекарственной формой. Как указывалось выше, лекарственная форма местного действия, согласно некоторым вариантам осуществления, может быть изготовлена в виде крема и т.п. и, следовательно, извлекаться из фасовочной упаковки, в которой она поставляется, и намазываться на поверхность тела, например поверхность кожи, после чего факультативно накрываться матрицей (которая может находиться либо может не находиться на основе), которая не содержит

метадона, например макромолекулярной матрицей, как описывалось выше, которая не содержит метадона (т.е. "пустой матрицей"). Это значит, что согласно некоторым вариантам осуществления матричный слой, который содержит или который не содержит метадона, может размещаться на поверхности кожи, непосредственно на которой находится лекарственная форма метадона местного действия.

Лекарственная форма метадона местного действия согласно настоящему изобретению может применяться для местного (периферического), системного либо местного и системного действия, которое определяется, по крайней мере частично, конкретной применяемой лекарственной формой метадона и т.п. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, включают местное нанесение эффективного количества метадона на поверхность кожи непосредственно над источником боли, для лечения субъекта от боли посредством исключительно местного действия в качестве  $\mu$ -опиоидного агониста местного действия и антагониста NMDA рецепторов местного действия. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, включают местное нанесение эффективного количества метадона на поверхность кожи, однако не непосредственно над источником боли, для лечения субъекта от боли посредством исключительно системного действия (такого, например, следствием которого является низкая системная активность) в качестве  $\mu$ -опиоидного агониста системного действия и антагониста NMDA рецепторов системного действия. Согласно некоторым другим вариантам осуществления способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, включают местное нанесение эффективного количества метадонового компонента на поверхность кожи непосредственно над источником боли для лечения субъекта от боли посредством местного действия в качестве  $\mu$ -опиоидного агониста местного действия, посредством местного действия в качестве антагониста NMDA рецепторов, посредством системного действия в качестве  $\mu$ -опиоидного агониста местного действия, и посредством системного действия в качестве антагониста NMDA рецепторов.

Лекарственная форма метадона местного действия может быть нанесена на любой удобный участок для местного применения. К участкам для местного применения, представляющим интерес, относятся (но без ограничения) руки, ноги, суставы, лицо, шея, туловище и т.п. Лекарственная форма местного действия может быть нанесена на один или несколько отдельных участков, в зависимости от происхождения боли.

Величина площади поверхности, на которую наносится лекарственная форма метадона, может изменяться в зависимости от конкретного болезненного состояния, подвергаемого лечению, участка нанесения и т.п. Площадь поверхности, покрываемая лекарственной формой местного действия, должна быть достаточной для обеспечения эффективного и экономичного введения необходимого количества метадона и во многих вариантах осуществления может колебаться в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 1000 см<sup>2</sup> или более, например, согласно некоторым вариантам осуществления упомянутая величина колеблется в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 300 см<sup>2</sup>, например, от приблизительно 20 до приблизительно 200 см<sup>2</sup>, например, от приблизительно 130 до приблизительно 150 см<sup>2</sup>. Согласно некоторым вариантам осуществления, площадь поверхности достаточна для полного покрытия туловища субъекта. Соответственно, площадь поверхности может колебаться в пределах от приблизительно 1000 до приблизительно 5000 см<sup>2</sup> или более, причем согласно некоторым вариантам осуществления поверхность, на которую наносится лекарственная форма местного действия, может составлять приблизительно 1 м на приблизительно 1 м. При практическом осуществлении способов, являющихся предметом настоящего изобретения, лекарственная форма местного действия может наноситься один раз либо несколько раз в течение данного периода времени, причем схема применения лекарственного средства может быть ежедневной, еженедельной, двухнедельной, ежемесячной и т.д. Например, некоторые лекарственные формы местного действия могут наноситься два или более раз в день, два или более раз в неделю и т.д.

Нанесенное количество метадонового компонента является достаточным для обеспечения желаемого снижения по крайней мере одного аспекта боли, например, частоты и/или интенсивности боли. Точное количество наносимого метадона местного действия может быть определено эмпирическим путем. В случае растворов, дисперсий, гелей, лосьонов, кремов и т.п., лекарственная форма метадона будет намазана на участке и факультативно покрыта прокладкой, как указывалось выше. В случае лекарственных форм метадона в виде трансдермальной системы, которая включает матрицу, например матрицу из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и/или стирола, бутадиена и стирола, размещенную на основе, система соответствующего размера будет размещена на участке, включающем участок нанесения, например участок кожи. Упомянутая лекарственная форма удерживается на месте в течение промежутка времени, достаточного для достижения желаемого уменьшения интенсивности симптомов, например, ослабления боли. Длительность конкретного периода времени, в течение которого лекарственная форма местного действия удерживается на участке нанесения, зависит от различных факторов, таких, например (но без ограничения), как природа боли, субъект, например, чувствительность упомянутого субъекта к метадону и т.п., однако, как правило, лекарственная форма удерживается на месте, по крайней мере, в течение приблизительно 30 мин, например, в течение по крайней мере приблизительно 1 ч, например, в

течение по крайней мере приблизительно 4 ч, причем упомянутая лекарственная форма может удерживаться на месте в течение периода времени продолжительностью от приблизительно 8 ч до приблизительно 12 ч или дольше, а согласно некоторым вариантам осуществления длительность упомянутого периода времени может составлять от приблизительно нескольких часов до приблизительно нескольких дней или более, например, приблизительно один или несколько дней, например, приблизительно неделю или более. Эти периоды времени могут представлять периоды общего времени лечения, т.е. общее количество времени, в течение которого осуществляется обработка кожи в соответствии со способами, являющимися предметом настоящего изобретения, или это может быть период времени первой обработки и/или любых последующих обработок на конкретном участке нанесения, благодаря чему, например, дополнительные обработки в соответствии со способами, являющимися предметом настоящего изобретения, могут осуществляться на конкретном участке применения, например, сразу же после или спустя некоторое время после первой обработки. Последующие обработки могут включать применение эффективного количества той же самой лекарственной формы метадона местного действия, примененной при первом применении, эффективного количества метадона в дозе, отличающейся от дозы метадона, примененной во время предшествующего применения, эффективного количества той же самой лекарственной формы метадона, представленной в иной лекарственной форме местного действия (например, крем вместо трансдермальной матричной системы) и т.д.

Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления, сразу же после или спустя достаточный период времени, способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть повторены один или несколько раз таким образом, что на участок нанесения может быть нанесена дополнительная лекарственная форма метадона местного действия (которая может быть той же самой или отличаться от ранее примененной лекарственной формы метадона). Например, в случае применения трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, замена одной трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, на другую, например, в течение дня, может производиться от приблизительно 1 раза до приблизительно двух раз, а согласно некоторым вариантам осуществления трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, может заменяться более двух раз в день. Например, согласно некоторым вариантам осуществления система может заменяться приблизительно один раз каждые 24 ч или около того. Согласно некоторым вариантам осуществления систему можно носить лишь во время бодрствования и снимать на время сна. Варианты осуществления включают постепенное снижение со временем активности применяемого метадона посредством нанесения субъекту уменьшающихся количеств метадона, например, применяя первую систему первого количества либо дозы метадона в течение промежутка времени (или множество таких систем), например, каждый день в течение периода времени от приблизительно 1 недели до приблизительно 4 недель, а затем вторую, более слабую метадоновую систему (либо множество таких систем), за которой может последовать третья или более слабая метадоновая система (или множество таких систем) и т.д., причем эффективное количество метадона, доставляемое субъекту, постепенно снижается со временем, благодаря применению лекарственных форм метадона с изменяющимся количеством метадона.

В тех вариантах осуществления, в которых применяется трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, упомянутая трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, удаляется с участка применения по истечению достаточного периода времени (и заменяется другой или иной лекарственной формой метадона, в случае необходимости). Природа трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, обеспечивает возможность ее легкого и нетравматического удаления с участка применения посредством простого отделения упомянутой трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, с упомянутого участка. В случае удаления, трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащая метадон/защитный слой, удаляется неповрежденной, т.е. трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащая метадон/защитный слой, инородных веществ на участке после себя не оставляет.

Отличительная особенность способов, являющихся предметом настоящего изобретения, заключается в том, что после нанесения композиции метадона местного действия присутствующий в ней метадоновый компонент проникает сквозь поверхность тела, например поверхность кожи, для достижения желаемого результата, например, лечения субъекта от боли.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают одну или несколько дополнительных стадий, например, диагностирование упомянутого субъекта, как субъекта, нуждающегося во введении метадонового компонента.

Согласно некоторым вариантам осуществления применяемой лекарственной формой местного действия является лекарственная форма, хранившаяся в течение длительного периода времени, например, по крайней мере в течение приблизительно 1 месяца или дольше, по крайней мере в течение приблизитель-

но 2 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 3 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 4 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 5 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 6 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 9 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 12 месяцев или дольше, по крайней мере в течение приблизительно 24 месяцев или дольше и т.д., при стандартных условиях хранения, например, как сообщается в приведенном ниже экспериментальном разделе, или же при условиях, которые считаются в данной области техники аналогичными вышеупомянутым. Типовые условия смотри также в приведенном ниже экспериментальном разделе (например, при температуре приблизительно  $25\pm2^{\circ}\text{C}$ ). Данная лекарственная форма считается устойчивой при хранении, если количество активного агента после времени хранения составляет по крайней мере около 85%, например, по крайней мере около 90%, включая по крайней мере около 95%, например, как определяется с помощью метода, включающего применение высокоэффективной жидкостной хроматографии, описанного в приведенном ниже экспериментальном разделе.

#### Полезность

Применение способов, являющихся предметом настоящего изобретения, включает местное введение эффективного количества, т.е. терапевтически эффективного количества, метадона субъекту. Термин "эффективное количество" (и аналогичные термины) означает дозу, достаточную для достижения желаемого результата, например, лечения субъекта от боли в течение определенного периода времени. Эффективное количество будет изменяться в зависимости от возраста и физического состояния субъекта, типа и тяжести боли, подвергающейся лечению, продолжительности лечения, природы любого одновременно проводимого лечения, вида лекарственной формы метадона, применяемого (в случае применения) фармацевтически приемлемого носителя и аналогичных факторов в пределах знаний и опыта специалистов в данной области. Такие дозы могут определяться в соответствии с обычными фармакологическими процедурами, известными специалистам в данной области. Частота введения субъекту лекарственных форм метадона местного действия будет составлять от приблизительно 1 раза в сутки до нескольких раз в сутки, например, около 2 раз или более в сутки либо в меру потребности для лечения, профилактики или предотвращения боли, например, по крайней мере, для снижения частоты и/или интенсивности боли в течение определенного периода времени. Продолжительность лечения зависит от типа боли, подвергающейся лечению, и т.п., и может колебаться в пределах от приблизительно 24 ч (или меньше, согласно некоторым вариантам осуществления) до продолжительности всей жизни субъекта.

Вышеописанное изобретение используется в ряде разнообразных вариантов применения, в том числе (но без ограничения): лечение ряда разнообразных состояний, например, привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств, боли и т.п., в то время как во многих типовых вариантах осуществления, способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, применяются для лечения субъекта, страдающего от боли. Способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут применяться для лечения боли ряда различных типов, в том числе (но без ограничения), боли невротического происхождения, ноцицептивной боли, воспалительной боли, острой боли, хронической боли, раковой боли и боли других типов. Способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут применяться также как безопасное и эффективное лечение для удержания от приема наркотических веществ и наркотической зависимости, например, для лечения субъекта от опийной наркомании, такой как героиновая наркомания и т.п.

Лечению способами, являющимися предметом настоящего изобретения, поддаются различные субъекты. В общем, такими субъектами являются "млекопитающие" либо "млекопитающее", причем эти термины применяются в широком смысле для описания организмов, которые входят в класс млекопитающих. Интерес представляет лечение способами, являющимися предметом настоящего изобретения, приматов (например, людей, шимпанзе и обезьян), где способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, особенно пригодны для применения для лечения людей, страдающих от боли невротического происхождения, ноцицептивной боли, воспалительной боли, острой боли, хронической боли, раковой боли и боли других типов, описанных выше.

Как отмечалось выше, настоящее изобретение находит применение при лечении боли. Термин "лечение" (и аналогичные термины) означает, по крайней мере, уменьшение интенсивности боли на период времени, где словосочетание "уменьшение интенсивности" используется в широком смысле для обозначения по крайней мере снижения величины или интенсивности и/или частоты боли при оценке по шкале оценки боли, общеизвестной как Шкала оценки успокоения (ослабления) боли (где 0 - максимальная боль; 1 - без изменений; 2 - незначительное улучшение; 3 - умеренное улучшение; 4 - значительное улучшение; 5 - полное успокоение (ослабление)). Во многих вариантах осуществления величина снижения интенсивности боли может составлять по крайней мере приблизительно 10% (незначительное ослабление), например, по крайней мере приблизительно 25% (ослабление от легкого до умеренного), например, по крайней мере приблизительно 50% (умеренное ослабление), где величина снижения может составлять приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 95% или более (значительное ослабление), включая полное прекращение боли (полное успокоение). Период времени может изменяться, причем согласно определенным вариантам осуществления упомянутый период времени может колебаться в пре-

делах от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч или более, например период времени может составлять около 3 ч, например, по крайней мере около 6 ч, согласно некоторым вариантам осуществления, например, по крайней мере около 12 ч или дольше, например, около 16 ч, около 24 ч или дольше. Термин "лечение", применяемый в настоящем описании, означает также ситуации, когда боль полностью подавляется, например, предотвращается ее возникновение, или приостанавливается, т.е. заканчивается, благодаря чему субъект больше не страдает от патологического состояния, по крайней мере, в течение определенного периода времени. Следствием нанесения и удержания лекарственной формы метадона местного действия как таковой, как описывалось выше, является, по крайней мере, уменьшение интенсивности или снижение величины и/или частоты боли, включая полное прекращение или снятие боли на определенный период времени, например, в течение приблизительно 1 ч или более, например, в течение периода времени, длительность которого может составлять приблизительно 3 ч, например, по крайней мере приблизительно 6 ч, согласно некоторым вариантам осуществления, например, по крайней мере приблизительно 12 ч или более, например, приблизительно 16 ч, приблизительно 24 ч или более.

Согласно многим вариантам осуществления интенсивность сопутствующей боли, по крайней мере, снижается, причем согласно некоторым вариантам осуществления боль может быть полностью ликвидирована или подавлена, например, предотвращается ее возникновение, или приостанавливается, например, заканчивается, благодаря чему субъект больше не страдает от боли, по крайней мере, в течение определенного периода времени, продолжительность которого может составлять приблизительно 3 ч, например, по крайней мере приблизительно 6 ч, согласно некоторым вариантам осуществления, например, по крайней мере приблизительно 12 ч или более, например, приблизительно 16 ч, приблизительно 24 ч или более.

#### Лекарственные формы метадона местного действия

Предлагаются также лекарственные формы метадона местного действия, которые включают эффективное количество активного вещества метадона, как описывалось выше, где лекарственные формы метадона местного действия представлены в конфигурации, которая разрабатывалась для их применения для лечения боли в соответствии со способами, являющимися предметом настоящего изобретения. Например, лекарственные формы метадона местного действия могут быть гелем, лосьоном, спреем, лекарственным веществом в вязком носителе, наносимом кисточкой в горло, на кожу и т.п., мазью, кремом, пластырем, лентой, лейкопластырем и т.п., как описывалось выше. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственные формы метадона представлены в виде макромолекулярной матрицы, где матрицы, представляющие интерес, включают (но без ограничения) термопластичные эластомерные матрицы, например, матрицы из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола, матрицы из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и т.п., которые могут быть нанесены на защитный слой. Согласно некоторым вариантам осуществления, метадон является единственным активным агентом, присущим в препарате местного действия, а согласно другим вариантам осуществления в препарате местного действия может присутствовать более одного активного агента (метадон и один или несколько других активных агентов).

Варианты осуществления включают трансдермальные системы доставки лекарственного средства, включающие матрицу, содержащую метадон/защитный слой, и аналогичные структуры, которым придается специфическая форма, соответствующая целевому участку кожи их предполагаемого применения, например, для покрытия необходимой площади поверхности целевого участка, как описывалось выше, например, прямоугольная, квадратная, круглая, овальная или иная форма, приспособленная для покрытия поверхности кожи на целевом участке применения способом, описанным выше. Количество активного метадона, присутствующее в лекарственной форме, может изменяться в зависимости от природы упомянутой лекарственной формы, однако согласно многим вариантам осуществления может колебаться в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 30,0 мас.%, например от приблизительно 0,5 до приблизительно 15,0 мас.%, например от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,0 мас.%.

#### Наборы

Предлагаются также наборы для практического осуществления способов, являющихся предметом настоящего изобретения. Наборы, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут существенно различаться в отношении компонентов, входящих в их состав. Наборы, являющиеся предметом настоящего изобретения, по крайней мере, включают лекарственную форму метадона местного действия для применения при практическом осуществлении способов, являющихся предметом настоящего изобретения. Лекарственная форма метадона местного действия может иметь любую приемлемую форму, например, форму геля, лосьона, спрея, мази, крема, пластиря, лекарственного вещества в вязком носителе, наносимого кисточкой в горло, на кожу и т.п., ленты, лейкопластыря и т.п., как описано выше. Согласно некоторым вариантам осуществления набор может включать лекарственные формы метадона в виде макромолекулярной матрицы, например, метадона, включенного в термопластичную эластомерную матрицу, например матрицу из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола, матрицу из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и т.п., которая может присутствовать на защитном слое, как описано выше. Согласно некоторым вариантам осуществления набор может включать лекарственную форму метадона местного действия и макромолекулярную матрицу, например, термопластичную эластомерную матрицу

и т.п., например, матрицу из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола, матрицу из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола и т.п., причем такая матрица совсем не содержит метадона (т.е. упомянутая матрица может быть "матрицей без метадона").

Количество лекарственной формы метадона местного действия, предлагаемое в наборе, может быть достаточным для одноразового применения или для многоразовых применений. Например, если лекарственная форма представлена в виде крема и т.п., может предоставляться количество, пригодное для многократных применений, например, упакованное в один контейнер, например, одну пробирку, флакон, ампулу и т.п. или же индивидуально упакованное в отдельные ампулы, пробирки и т.п. В случае, если лекарственная форма представлена в виде трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, в наборе может предусматриваться некоторое количество трансдермальных систем доставки лекарственного средства, включающих матрицу, содержащую метадон/защитный слой, каждая из которых находится в индивидуальной упаковке. В таких вариантах осуществления, имеющих более одной трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, большое количество трансдермальных систем доставки лекарственного средства, включающих матрицу, содержащую метадон/защитный слой, может герметически упаковываться вместе в одной упаковке. Однако, как правило, каждая трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, присутствующая в наборе, герметически упаковывается в отдельную упаковку, благодаря чему одна трансдермальная система доставки лекарственного средства, включающая матрицу, содержащую метадон/защитный слой, может выниматься из своей упаковки и использоваться, в то время как упаковка любой другой трансдермальной системы доставки лекарственного средства, включающей матрицу, содержащую метадон/защитный слой, из набора остается неповрежденной либо ненарушенной. В случае, если предлагается ряд систем (или лекарственных форм метадона местного действия другого вида), доза метадона может изменяться, например, для применения на субъекте уменьшающегося со временем количества метадона.

Некоторые или все компоненты наборов, являющихся предметом настоящего изобретения, могут упаковываться в соответствующую упаковку для сохранения стерильности. Согласно многим вариантам осуществления наборов, являющихся предметом настоящего изобретения, компоненты набора упаковываются в элемент, содержащий набор, для получения единого удобного в обращении блока, где упомянутый элемент, содержащий набор, например, коробка или аналогичная структура, может быть либо может не быть воздухонепроницаемым контейнером, например, для дополнительного сохранения стерильности некоторых либо всех компонентов упомянутого набора.

Наборы, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут включать инструкции по применению лекарственных форм метадона местного действия для доставки метадона субъекту для лечения боли. Упомянутые инструкции могут быть записаны на подходящем носителе информации или носителе записи. Например, инструкции могут быть отпечатаны на носителе записи, например, бумаге или пластике и т.п. Инструкции как таковые могут присутствовать в наборах в виде упаковочного вкладыша, в виде маркировки контейнера набора или его компонентов (т.е. связанных с упаковкой либо субупаковкой и т.п.). Согласно другим вариантам осуществления инструкции присутствуют в виде электронного файла с данными на соответствующем носителе информации для считывания на компьютере, например, CD-ROM, дискете и т.п. Согласно другим вариантам осуществления реальные инструкции в наборе отсутствуют, но представляются средства для получения инструкций из удаленного источника, например, через интернет. Примером подобного варианта осуществления является набор, включающий web-адрес, по которому инструкции могут быть просмотрены и/или с которого инструкции могут быть загружены в память. Как и в случае инструкций, подобное средство получения инструкций записывается на подходящем носителе.

Приведенные ниже примеры предлагаются в качестве иллюстрации, а не для ограничения.

#### Экспериментальная часть

Приведенные ниже примеры представлены для того, чтобы полностью раскрыть и описать рядовым специалистам в данной области способы осуществления и применения настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением. Были предприняты усилия по обеспечению точности использованных цифровых данных (например, количества, температуры и т.п.), однако следует учитывать возможность некоторых экспериментальных погрешностей и отклонений. Если не указано иное, части являются массовыми частями, молекулярная масса представляет собой взвешенное среднее значение молекулярной массы, температура выражена в градусах Цельсия, а давление равняется или приближено к атмосферному.

#### I. Растворимость и устойчивость метадона в различных растворителях.

При проведении этого эксперимента оценивали растворимость метадона в ряде различных растворителей. В качестве экспериментальных растворителей применяли минеральное масло, N-метил-2-пирролидон, дизопропила адипат, DEET (N,N-диэтилтолуамид), PEG (полиэтиленгликоль), Di (пропиленгликоль), дегидратированный спирт и воду. Растворимость растворов оценивали через 3, 6, 24 и 48 ч. Оценивали также устойчивость растворов.

## Результаты.

## Растворимость.

Растворитель	Временная точка (ч)	Количество (мкг/мл)	Коэффициент разбавления	Растворимость (мг/мл)
Минеральное масло	3	0,369	100000	39,9
	6	0,372	100000	37,2
	24	0,202	200000	40,4
	48	0,202	200000	40,4
N-метил-2-пирролидон	3	5,25	50000	262
	6	5,40	50000	270
	24	6,94	50000	347
	48	6,84	50000	342
Дизопропиля adipat	3	6,86	50000	343
	6	6,90	50000	345
	24	18,0	20000	360
	48	16,2	20000	324
Растворитель	Временная точка (ч)	Количество (мкг/мл)	Коэффициент разбавления	Растворимость (мг/мл)
DEET (N,N-диэтилтолуамид) (97%)	3	2,48	50000	124
	6	2,50	50000	125
	24	6,87	20000	137
	48	6,60	20000	132
PEG-400	3	0,794	50000	39,7
	6	0,798	50000	39,9
	24	0,775	50000	38,8
	48	0,736	50000	36,8
Di (пропиленгликоль)	3	5,62	10000	56,2
	6	5,65	10000	56,5
	24	2,75	20000	54,9
	48	2,93	20000	58,7
Дегидратированный спирт	3	11,4	10000	114
	6	11,3	10000	113
	24	5,77	20000	115
	48	5,89	20000	118
Вода	3	0,217	1000	0,217
	6	0,228	1000	0,228
	24	0,224	1000	0,224
	48	0,225	1000	0,225

## Устойчивость.

На фиг. 1А-1Е представлены результаты исследования устойчивости метадона/растворителя в течение периода времени. Образцы хранили при температуре 40°C/75% относительной влажности. Был проведен хроматографический анализ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

## Выводы.

Приведенные выше результаты показывают, что метадон, для прохождения через кожу, должен быть в растворе. Система растворитель/носитель, примененная с этой целью, должна обеспечивать сolvатирование достаточного количества метадона для достижения желаемого эффекта и, одновременно с этим, обеспечивать устойчивую среду для лекарственного препарата в лекарственной форме. Данные растворимости и данные устойчивости показывают пригодность некоторых растворителей, которые могут применяться при изготовлении лекарственной формы метадона.

II. Концентрация метадона в плазме крыс - Сопоставление местного введения/внутривенной инъекции А.

## Эксперимент 1.

## i. Цель.

Цель данного эксперимента заключалась в оценке фармакокинетики раствора метадона после внутривенного и местного применения на крысах.

## ii. Схема эксперимента.

Группа	Образец	Вид	Количество образцов	Путь введения дозы/ участок введения дозы	Путь введения дозы	Экспериментальное изделие	Дозировка	Моменты времени отбора проб крови в минутах
A	A1 A2 A3	Крыса	3	Внутри-венно/ хвостовая вена	Внутри-венно	Экспериментальное изделие 1: 0,5 мг/мл раствор метадона в физрастворе	0,25 мл	2/5/10/30/60
B	B1 B2 B3	Крыса	3	Местный/бок по направлению к спине	Местный	Экспериментальное изделие 2: близкий насыщению раствор метадона в диизопропила адипате	Марлевый компресс (1 см×1 см) с 0,2 мл раствором	10/20/45/60/120
C	C1 C2 C3	Крыса	3	Местный/бок по направлению к спине	Местный	Экспериментальное изделие 3: близкий насыщению раствор метадона в N,N-диэтилтолуамиде	Марлевый компресс (1 см×1 см) с 0,2 мл раствором	10/20/45/60/120

Экспериментальные изделия.

Экспериментальное изделие 1: метадон от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

Экспериментальное изделие 2: раствор метадона в диизопропила адипате (23,9%) от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

Экспериментальное изделие 3: раствор метадона в N,N-диэтилтолуамиде (10%) от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

Получение образцов и метод дозирования.

Для группы А, 0,5 мг/мл раствор метадона получали посредством растворения 1,3 мг порошкового метадона в 2,6 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций (Фармакопея США). pH раствора доводили до 5 с помощью 1 н. раствора HCl и 1 н. раствора NaOH для растворения метадона, присутствовавшего в виде свободного основания.

Экспериментальное изделие животным группы А вводили внутривенно (IV) через хвостовую вену. Инъекция осуществлялась в медленном темпе. Животным в группе 2 и группе 3 на выстриженный участок на спине накладывали марлевый компресс (1 см×1 см), пропитанный 0,2 мл соответствующего экспериментального изделия. Марлевый компресс закрепляли окклюзионной повязкой. Животное оборачивали марлей, закреплявшейся с помощью пористой ленты Zonas.

Отбор проб крови.

Пробы крови (0,5 мл) отбирали в гепариновые пробирки в соответствующие моменты времени. Пробы центрифугировали при приблизительно 2800 об/мин и температуре 2-8°C в течение приблизительно 15 мин. Производили отбор плазмы.

## iii. Результаты

Проба	Время (мин)	Концентрация метадона в образцах плазмы крыс (нг/мл)
A1	2,0	69,5
A1	5	56,0
A1	10	42,3
A1	30	35,8
A1	60,0	22,7
A2	2	73,5
A2	5,0	68,7
A2	10	61,8
A2	30	35,3
A2	60	22,8
A3	2	67,8
A3	5	68,9
A3	10	57,6
A3	30	30,9
A3	60	24,5
B1	10	BQL
Проба	Время (мин)	Концентрация метадона в образцах плазмы крыс (нг/мл)
B1	20	4,14
B1	45	11,5
B1	60	11,3
B1	120	44,1
B2	10	3,02
B2	20	3,25
B2	45	10,4
B2	60	15,1
B2	120	57,8
B3	10	BQL
B3	20	3,18
B3	45	7,24
B3	60	12,4
B3	120	26,2
C1	10	BQL
C1	20	BQL
C1	45	3,83
C1	60	3,88
C1	120	6,85
C2	10	BQL
C2	20	BQL
C2	45	2,66
C2	60	3,27
C2	120	6,22
C3	10	BQL
C3	20	BQL
C3	45	2,84
C3	60	4,16
C3	120	5,97

\*BQL=ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл)

На фиг. 2А приведенные выше результаты представлены в графическом виде.

## iv. Выводы.

Эти данные показывают, что метадон поставляется через кожу крысы со скоростью, достаточной для обеспечения системных уровней метадона, которые, как известно, вызывают обезболивание и, одновременно с этим, подобное местное применение не вызывало раздражения кожи крыс в течение времени применения.

## В. Эксперимент 2.

## i. Цель.

Цель данного эксперимента заключалась в оценке фармакокинетики раствора метадона после внутривенного и местного применения на крысах.

## ii. Схема эксперимента.

Группа	Номер образца	Вид	Коли-чество образ-цов	Путь введения дозы/ участок введения дозы	Эксперимен-тальное изделие	Дозиров-ка	Моменты времени отбора проб крови
A	A1	Кры-са	3	Внутри-венно/ хвостовая вена	Эксперимен-тальное изделие 1: 0,5 мг/мл – раствор метадона в физрастворе	0,25 мл	2 мин/ 20 мин/ 40 мин/ 1 ч/2 ч/8 ч/ 24 ч/36 ч
	A2						
	A3						
B	B1	Кры-са	3	Местный/ бок по направ-лению к спине	Эксперимен-тальное изделие 2: близкий к насыщению раствор метадона в дизопропила адипате	Марле- вый комп-ресс (1 см×1 см) с 0,2 мл раство-ром	15 мин/ 45 мин/ 90 мин/2 ч/ 8 ч/24 ч/ 36 ч/48 ч
	B2						
	B3						
C	C1	Кры-+са	3	Местный/ бок по направ-лению к спине	Эксперимен-тальное изделие 3: близкий к насыщению раствор метадона в N,N-диэтилтолуамиде	Марле- вый комп-ресс (1 см×1 см) с 0,2 мл раство-ром	15 мин/ 45 мин/ 90 мин/2 ч/ 8 ч/24 ч/ 36 ч/48 ч
	C2						
	C3						

## Экспериментальные изделия.

Экспериментальное изделие 1: метадон от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

Экспериментальное изделие 2: раствор метадона в дизопропила адипате (23,9%) от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

Экспериментальное изделие 3: раствор метадона в N,N-диэтилтолуамиде (10%) от фирмы Teikoku Pharma USA, Inc.

## Получение образцов и метод дозирования.

Для группы А 0,5 мг/мл раствор метадона получали посредством растворения 1,3 мг порошкового метадона в 2,6 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций (Фармакопея США). pH раствора доводили до 5 с помощью 1 н. раствора HCl и 1 н. раствора NaOH для растворения метадона, присутствовавшего в виде свободного основания.

Экспериментальное изделие животным группы А вводили внутривенно (IV) через хвостовую вену. Инъекция осуществлялась в медленном темпе. Животным в группе 2 и группе 3 на выстриженный участок на спине накладывали марлевый компресс (1 см×1 см), пропитанный 0,2 мл соответствующего экспериментального изделия. Марлевый компресс закрепляли окклюзионной повязкой. Животное оборачивали марлей, закреплявшейся с помощью пористой ленты Zonas.

Отбор проб крови. Пробы крови (0,5 мл) отбирали в гепариновые пробирки в соответствующие моменты времени. Пробы центрифугировали при приблизительно 2800 об/мин и температуре 2-8°C в течение приблизительно 15 мин. Производили отбор плазмы.

## iii. Результаты.

Проба	Время (мин)	Концентрация метадона в образцах плазмы крыс (нг/мл)
A1	2	63,1
A1	20	59,5
A1	40	35,2
A1	60	24,0
A1	120,0	9,26
A1	480,0	1,54
A1	1440	2,31
A1	2160,0	0,796
A2	2	36,3
A2	20	55,9
A2	40	35,4
A2	60	28,1
A2	120,0	19,5
A2	480,0	1,83
A2	1440	0,923
A2	2160,0	0,905
A3	2	72,0
A3	20	49,2
A3	40	33,0
Проба	Время (мин)	Концентрация метадона в образцах плазмы крыс (нг/мл)
A3	60	19,7
A3	120,0	13,1
A3	480,0	1,96
A3	1440	0,785
A3	2160,0	0,944
B1	15	2,75
B1	45	5,66
B1	90	24,8
B1	120	41,4
B1	480	159
B1	1440	116
B1	2160	82,7
B1	2880	49,4
B2	15	1,49
B2	45	3,96
B2	90	14,3
B2	120	19,1
B2	480	46,7
B2	1440	117
B2	2160	126
B2	2880	173
B3	15	1,70
B3	45	17,0
B3	90	27,1
B3	120	44,9
B3	480	300
B3	1440	168
B3	2160	59,4
B3	2880	34,0
C1	15	0,84
C1	45	2,08
C1	90	3,17
C1	120	3,84
C1	480	18,0
C1	1440	27,8
C1	2160	17,3
C1	2880	11,1
C2	15	1,72
C2	45	2,42
C2	90	4,7
C2	120	7,73
C2	480	29,6

Проба	Время (мин)	Концентрация метадона в образцах плазмы крыс (нг/мл)
C2	1440	20,0
C2	2160	35,1
C2	2880	23,7
C3	15	1,04
C3	45	1,71
C3	90	2,89
C3	120	3,39
C3	480	14,3
C3	1440	20,6
C3	2160	19,0
C3	2880	12,6

Результаты представлены также на фиг. 2В и фиг. 2С.

iv. Выводы.

Приведенные выше результаты демонстрируют воспроизводимость данных предшествующего эксперимента (эксперимент 1, см. выше) и подтверждают отсутствие раздражения и доставку достаточного количества метадона для обеспечения обезболивающей реакции.

III. Фармакокинетические исследования - Лекарственная форма метадона в плазме человека.

Эксперимент А.

i. Цель.

Цель данного эксперимента заключалась в определении фармакокинетики раствора метадона после местного применения на человеке.

ii. Схема эксперимента.

Экспериментальное изделие: раствор метадона в DEET (N,N-диэтилтолуамид) (10,2%).

Методика: 50 мг метадона в виде свободного основания растворяли в 450 мг DEET для получения экспериментального раствора. После этого 500 мг экспериментального раствора пропитывали компресс из материала KIMWIPE (фирма Kimberley-Clark) размером 7 см×7 см. После этого упомянутый компресс (материал KIMWIPE), пропитанный экспериментальным раствором, накладывали на ногу человека спереди над коленом. Компресс накрывали слоем алюминиевой фольги. Для удержания компресса на месте на ноге мужчины массой 100 кг на алюминиевую фольгу накладывали слой клейкой ленты.

Номер образца плазмы	Момент времени отбора пробы крови
H1	0
H2	4 ч
H3	11 ч 50 мин
H4	22 ч 15 мин

iii. Результаты.

Образец	Концентрации метадона в образцах плазмы человека (нг/мл)
H1	Свертывание пробы полностью предотвратить не удалось, поэтому анализ для отбора в 0 ч не проводили
H2	Ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл)
H3	3,50 нг/мл
H4	9,86 нг/мл

iv. Выводы.

Результаты этого эксперимента подтверждают достаточное абсорбирование метадона через неповрежденную кожу из 10% раствора в DEET. Более того, они показывают отсутствие раздражения на коже человека после однодневного применения метадоновой композиции местного действия.

Эксперимент В.

Концентрации метадона в пробах плазмы человека.

Информация, относящаяся к образцу	Концентрация (нг/мл)	Моменты времени отбора проб крови (ч)
1	5,36	12
2	4,95	18
3	2,24	139,5

Применявшаяся лекарственная форма

Содержание	% (мас.)
Сополимер стирола, изопрена и стирола	15
Гидрогенизированная эстерифицированная канифоль в глицерине KE311	10
Алициклическая насыщенная углеводородная смола, Р100	30
Вазелиновое масло	30
Метадон	10
DEET	5

Методика.

25 мг метадона (свободное основание) в пластыре (5 см×5 см).

Продолжительность применения - 12 ч.

Пластырь накладывали на внутреннюю сторону левой ноги человека над коленом.

Субъект - мужчина-азиат массой 55 кг.

IV. Дополнительные данные относительно устойчивости.

A. Методика.

Три образца метадонового пластыря местного действия лекарственной формы F6 площадью поверхности 2 см×2 см анализировали средствами высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ каждого образца повторяли еще раз для обеспечения гарантии точности.

Лекарственная форма F6.

Содержание	F6% (мас.)
Блок-сополимер стирола, изопрена и стирола	20
KE311	25
P100	15
Вазелиновое масло	25
Метадон	10
DEET	5
Итого	100

Условия проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: Dionex Acclaim 120, C18, 3 мкм аналитическая.

Подвижная фаза: 40% ацетонитрила, 60% калийфосфатного буфера с рН, доведенным до 3,1.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Термостат колонки: 40°C.

Детектор: 210 нм.

B. Результаты.

Среднее восстановление при 3 мес. хранении пластыря при комнатной температуре составляет 96,2%, принимая восстановление для исходных образцов за 100%. Восстановление при 6 мес. хранении лекарственной формы при комнатной температуре дало такое же значение. Установили, что среднее восстановление для 6 мес. периода составляло 96,4%.

Образец	Номер лекарственной формы	Условия	Процент восстановления
1	F6	№ 1/комнатная температура/3 мес.	94,3
1 повтор	F6	№ 1/комнатная температура/3 мес.	93,7
2	F6	№ 2/комнатная температура/3 мес.	96,6
2 повтор	F6	№ 2/комнатная температура/3 мес.	97,0
3	F6	№ 3/комнатная температура/3 мес.	97,5
3 повтор	F6	№ 3/комнатная температура/3 мес.	98,0
4	F6	№ 1/комнатная температура/6 мес.	97,0
4 повтор	F6	№ 1/комнатная температура/6 мес.	96,3
5	F6	№ 2/комнатная температура/6 мес.	95,2
5 повтор	F6	№ 2/комнатная температура/6 мес.	95,6
6	F6	№ 3/комнатная температура/6 мес.	96,8
6 повтор	F6	№ 3/комнатная температура/6 мес.	97,3

Из приведенных выше результатов и обсуждения очевидно, что способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, предлагают улучшенный способ лечения боли, причем боль может лечиться путем непосредственного воздействия на  $\mu$ -рецепторы на участке боли. Вышеописанное изобретение предлагает ряд преимуществ, включая простоту применения, эффективные и экономичные способы местной доставки метадона субъекту для лечения упомянутого субъекта от боли. Настоящее изобретение обеспечивает быстрое проникновение эффективного количества метадона через поверхность кожи, таким образом обеспечивая быстрое успокоение боли. Способы, являющиеся предметом настоящего изобретения, предлагают также низкую дозу, в противоположность системному введению метадона. Настоящее изобретение как таковое представляет значительный вклад в данную отрасль.

Все публикации и патенты, на которые делается ссылка в этом описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и в индивидуальном порядке предназначены для включения посредством ссылки. Ссылка на любую публикацию предназначена для ее раскрытия до даты подачи и не должна рассматриваться как признание того, что настоящее изобретение лишено права датирования такой публикации более ранним числом в силу более раннего изобретения.

Несмотря на то что вышеупомянутое изобретение было подробно описано в качестве иллюстрации и примера с целью ясности понимания, рядовым специалистам в данной области, в свете идей настоящего изобретения, совершенно очевидно, что в него могут быть внесены определенные изменения и модификации без отступления от сущности либо объема прилагаемой формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения метадона либо его аналога или производного субъекту, включающий местное нанесение на поверхность кожи субъекта лекарственной формы, содержащей метадон либо его аналог или производное в качестве ее единственного активного агента, для введения метадона либо его аналога или производного упомянутому субъекту, причем упомянутая лекарственная форма содержит термопластичную эластомерную матрицу из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола либо из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутая матрица является самоклеющейся.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутая матрица присутствует на защитном слое.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что упомянутый защитный слой является, по существу, непроницаемым для упомянутого соединения.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутая лекарственная форма содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 30,0 мас.% упомянутого метадона либо его аналога или производного.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутый способ представляет собой способ лечения упомянутого субъекта от боли.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутой лекарственной формой местного действия является крем, гель, мазь либо лосьон.

8. Способ введения метадона либо его аналога или производного субъекту, включающий:

(а) введение поверхности кожи субъекта в контакт с термопластичной эластомерной матрицей из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола либо из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола, содержащей упомянутый метадон либо его аналог или производное; и

(b) удержание упомянутой матрицы на поверхности кожи в течение периода времени, достаточного для доставки метадона либо его аналога или производного упомянутому субъекту.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что упомянутая матрица является самоклеющейся.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что упомянутая матрица содержит на защитном слое.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что защитный слой является, по существу, непроницаемым для упомянутого фармакологического вещества.

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что упомянутый метадон либо его аналог или производное присутствует в упомянутой матрице в количестве в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 30,0 мас.%.

13. Способ по п.8, отличающийся тем, что упомянутый способ представляет собой способ лечения упомянутого субъекта от боли.

14. Термопластичная эластомерная матрица, содержащая метадон либо его аналог или производное, представляющая собой матрицу из блок-сополимера стирола, бутадиена и стирола либо из блок-сополимера стирола, изопрена и стирола.

15. Матрица по п.14, отличающаяся тем, что упомянутая матрица является самоклеющейся.

16. Матрица по п.14, отличающаяся тем, что упомянутая матрица содержит на защитном слое.

17. Матрица по п.16, отличающаяся тем, что защитный слой является, по существу, непроницаемым для метадона либо его аналога или производного.

18. Матрица по п.14, отличающаяся тем, что метадон либо его аналог или производное присутствует в упомянутой матрице в количестве в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 30,0 мас.%.

19. Набор, включающий в себя:

(а) лекарственную форму метадона местного действия, содержащую метадон либо его аналог или производное, причем метадон либо его аналог или производное является единственным активным агентом этой лекарственной формы; и

(б) инструкцию по практическому осуществлению способа по п.1.

#### **Начальный анализ образцов метадона/растворителя для оценки устойчивости**

Раство- ритель	№ образца	Средняя целевая концентрация (мас.)	Фактическая концентрация (мг/мл)	Средняя концентрация (мг/мл)	Итого (мг/мл)
<b>N-метил-2- пирролидон</b>	S1	1,0%	9,98	10,1	10,0
	S1	1,0%	10,1		
	S2	1,0%	10,0	10,0	
	S2	1,0%	9,99		
<b>Дизо- пропила адипат</b>	S1	1,0%	9,59	9,59	9,57
	S1	1,0%	9,59		
	S2	1,0%	9,51	9,55	
	S2	1,0%	9,59		
<b>DEET (97%)</b>	S1	1,0%	8,84	8,84	8,84
	S1	1,0%	8,84		
	S2	1,0%	8,91	8,85	
	S2	1,0%	8,79		
<b>Di (пропилен- гликоль)</b>	S1	1,0%	10,4	10,3	10,1
	S1	1,0%	10,1		
	S2	1,0%	10,0	10,0	
	S2	1,0%	10,0		
<b>Дегидрати- рованный спирт</b>	S1	1,0%	7,68	7,70	7,67
	S1	1,0%	7,72		
	S2	1,0%	7,65	7,65	
	S2	1,0%	7,65		

Фиг. 1А

**Месячный анализ образцов метадона/растворителя для оценки устойчивости**

Раствори-тель	№ образца	Начальная концентрация (мг/мл)	Фактическая концентрация (мг/мл)	Средняя концентрация (мг/мл)	%
N-метил-2-пирролидон	S1	10,0	5,88	5,87	58,7
	S2		5,86		
Дизо-пропила adipat	S1	9,57	9,56	9,66	101
	S2		9,76		
DEET (97%)	S1	8,84	8,92	9,04	102
	S2		9,15		
Di (пропилен-гликоль)	S1	10,1	9,57	9,60	95,0
	S2		9,62		
Дегидратированный спирт	S1	7,67	7,84	7,78	101
	S2		7,72		

Фиг. 1В

**Двухмесячный анализ образцов метадона/растворителя для оценки устойчивости**

Раствори-тель	№ образца	Начальная концентрация (мг/мл)	Фактическая концентрация (мг/мл)	Средняя концентрация (мг/мл)	%
Дизо-пропила adipat	S1	9,57	9,42	9,35	97,7
	S2		9,28		
DEET (97%)	S1	8,84	8,42	8,45	95,6
	S2		8,48		
Di (пропилен-гликоль)	S1	10,1	9,63	9,79	96,9
	S2		9,95		
Дегидратированный спирт	S1	7,67	7,47	7,54	98,2
	S2		7,60		

Фиг. 1С

**Трехмесячный анализ образцов метадона/растворителя для оценки устойчивости**

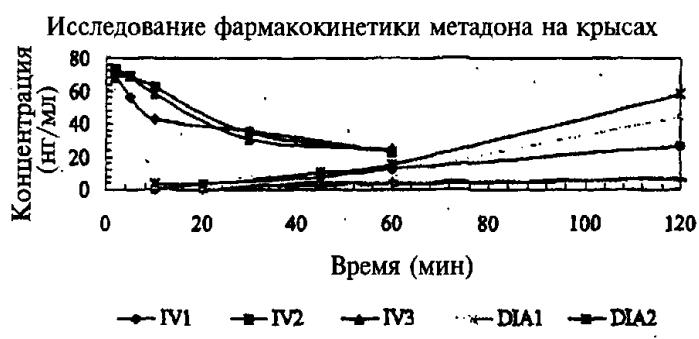
Растворитель	№ образца	Начальная концентрация (мг/мл)	Фактическая концентрация (мг/мл)	Средняя концентрация (мг/мл)	%
Дизопропила adipat	S1	9,57	9,40	9,41	98,3
	S2		9,41		
DEET (97%)	S1	8,84	9,08	9,02	102
	S2		8,95		
Di (пропилен-гликоль)	S1	10,1	9,65	9,60	95,0
	S2		9,54		
Дегидратированный спирт	S1	7,67	7,53	7,52	98,0
	S2		7,50		

Фиг. 1D

**Шестимесячный анализ образцов метадона/растворителя для оценки  
устойчивости**

Растворитель	№ образца	Начальная концентрация (мг/мл)	Фактическая концентрация (мг/мл)	Средняя концентрация (мг/мл)	%
Дизолпропила адипат	S1	9,57	9,46	9,44	98,6
	S2		9,42		
DEET (97%)	S1	8,84	8,46	8,49	96,0
	S2		8,52		
Di (пропилен-гликоль)	S1	10,1	9,68	9,66	95,6
	S2		9,64		
Дегидратированный спирт	S1	7,67	7,46	7,49	97,7
	S2		7,52		

Фиг. 1Е



\*\*IV1 соответствует A1; IV2 соответствует A2; IV3 соответствует A3; DIA1 соответствует B1; DIA2 соответствует B2; DIA3 соответствует B3; DEET1 соответствует C1; DEET2 соответствует C2; DEET3 соответствует C3

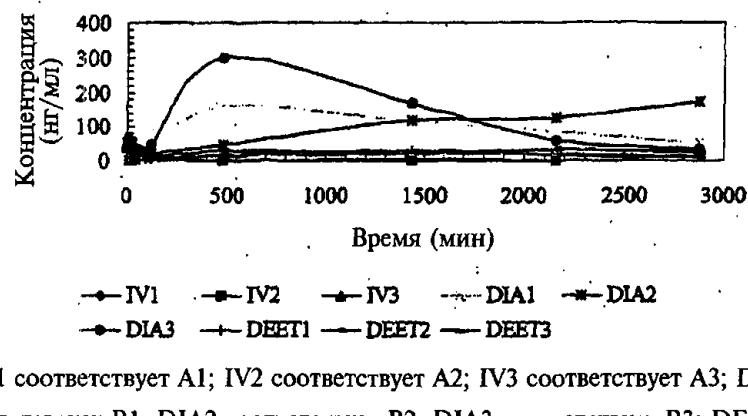
Фиг. 2А



\*\*IV1 соответствует A1; IV2 соответствует A2; IV3 соответствует A3; DIA1 соответствует B1; DIA2 соответствует B2; DIA3 соответствует B3; DEET1 соответствует C1; DEET2 соответствует C2; DEET3 соответствует C3

Фиг. 2В

Исследование фармакокинетики на крысах в течение периодов  
времени 0-3000 мин



\*\*IV1 соответствует A1; IV2 соответствует A2; IV3 соответствует A3; DIA1  
соответствует B1; DIA2 соответствует B2; DIA3 соответствует B3; DEET1  
соответствует C1; DEET2 соответствует C2; DEET3 соответствует C3

Фиг. 2С



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2