

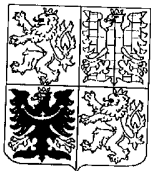
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4823

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.06.1998 05.03.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/106684 1999/122903**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/14653**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/00120**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/70

(71) Přihlašovatel:

PHARMACEUTICALS APPLICATIONS
ASOCIATES, LLC, Yakima, WA, US;

(72) Původce:

Murdock Robert W., Selah, WA, US;
Williams C. Donald, Yakima, WA, US;

(74) Zástupce:

Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby a transdermální prostředky pro
zmírnění bolesti**

(57) Anotace:

Jedno z provedení se týká způsobů a prostředků pro
transdermální podání sloučeniny obsahující amin mající
dvojfázovou rozpustnost a/nebo činidla, která zvyšují aktivitu
sloučeniny obsahující amin, například myorelaxačního činidla,
pro zmírnění bolesti.

Způsoby a transdermální prostředky pro zmírnění bolesti

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobů a prostředků pro transdermální podání. Přesněji se předkládaný vynález týká způsobů a prostředků pro transdermální podání sloučeniny, obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, a/nebo činidla, které zvyšuje aktivitu sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností, například myorelaxačního činidla, pro zmírnění bolesti.

Dosavadní stav techniky

Předpokládá se, že poškození somatických sensorických nervů způsobuje ztrátu somatické citlivosti. Takové poškození může být způsobeno různými příčinami, včetně poranění, onemocnění jako je diabetes, herpes zoster a pokročilé stadium nádorů, chemoterapie nebo chemické poškození. Předpokládá se, že neurální dráhy bolesti se vzájemně propojují, jak anatomicky, tak biochemicky, po poranění nervu. U mnoha pacientů s poraněním somatických sensorických nervů jsou negativní příznaky, jako je snížená citlivost, spojeny s pozitivními vjemy, včetně falešného pocitu bolesti. Může se jednat o mírnou dysestesii až nesnesitelnou bolest, která znemožňuje pacientům práci, chůzi a jiné denní aktivity.

V poslední době jsou pacienti obvykle léčeni analgetiky pro zmírnění bolesti. Valná většina takových pacientů dostává tato činidla orálně. Naneštěstí je v některých situacích orální podávání spojeno s různými vedlejšími účinky, jako je poškození jater, poškození ledvin, gastrointestinální vedlejší účinky, návyk, sedace a/nebo přírůstek hmotnosti, které

nemusejí být dobře tolerovány pacientem. V jiných případech vede malabsorpce orálních prostředků k dosažení subterapeutických plasmatických koncentrací. V jiných případech mají činidla relativně krátké plasmatické poločasy, což vyžaduje nepříjemně časté dávkování. Obecným rysem orální aplikace je oddálení účinku, protože analgetikum je absorbováno prostřednictvím trávicího systému před tím, než dosáhne cirkulace. Mnoho z činidel, která jsou tradičně podávána orálně nebo injekčně, jsou při takovém podávání pro pacienty nevhodná nebo suboptimální. Existuje mnoho medikací, které nejsou, alespoň u některých pacientů, dobře tolerovány při orálním podání (například způsobují nežádoucí gastrointestinální nebo jiné vedlejší účinky) a/nebo způsobují nežádoučně vysoké nebo nízké koncentrace v cílových tkáních nebo jsou takové koncentrace opožděné. V některých případech je dávka, která je vhodná pro orální podání, po více nebo méně nerovnoměrné distribuci v těle, příliš nízká v určité oblasti, například tkáni na dosažení požadovaných výsledků. Orální nebo injekční podání může vést k příliš pomalému nebo příliš rychlému zvýšení plasmatické koncentrace, například k nežádoucímu prodloužení nástupu účinku, protože analgetikum je absorbováno prostřednictvím trávicího systému před tím, než dosáhne cirkulace, nebo k "vrcholu" plasmatické koncentrace, po kterém následuje nežádoucí snížení na příliš nízkou koncentraci v situaci, kdy je žádoucí dosažení konstantnější koncentrace. Některá analgetika snadněji než jiná způsobují při orálním podání poškození jater nebo ledvin.

Ačkoliv jsou známy jiné formy podání farmaceutických činidel, každá má své nevýhody. Parenterální (tj. intravenosní nebo intramuskulární injekce) podání je nepříjemné a nákladné a je vzácně používáno mimo nemocnici. Inhalace se považuje za nevhodnou pro mnoho současně používaných analgetik. Proto

existuje potřeba systému pro podávání analgetik, který by dodával účinné a přijatelné koncentrace bez nebo za snížení nežádoucích účinků, jako je poškození jater nebo gastrointestinální vedlejší účinky.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince, zejména u lidského jedince. Transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince obsahuje sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin, například lecitinový organogelový nosič. Ve výhodném provedení transdermální prostředek dále obsahuje činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, například myorelaxans, jako je guaifenesin, chlorzoxazon, dantrolen sodný, metaxalon, carisoprodol a jejich kombinace. Výhodně má činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, například myorelaxans, také dvojfázovou rozpustnost.

V jednom provedení předkládaného vynálezu je sloučeninou obsahující amin, mající dvojfázovou rozpustnost, antidepressivní sloučenina, jako je trycyklické antidepressivum, například doxepin nebo trimipramin.

V jiném provedení předkládaného vynálezu je sloučeninou obsahující amin s dvojfázovou rozpustností blokátor sodíkového kanálu, antiepileptická sloučenina nebo antikonvulzivní sloučenina.

Jiné provedení předkládaného vynálezu se týká transdermálního prostředku obsahujícího sloučeninu obsahující amin, jak je zde popsána, a protizánětlivou sloučeninu, jako je nesteroidní protizánětlivá sloučenina, jako je například celecoxib, etodolac, kyselina mefanamová, nabumeton, salsalat, naproxen, vioxx® a jejich kombinace. Takový prostředek může dále obsahovat činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahujících amin, například myorelaxans, jako je guaifenesin.

V jiném aspektu se vynález týká transdermálního prostředku pro léčbu bolesti u jedince, který obsahuje sloučeninu obsahující amin s dvojfázovou rozpustností v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; myorelaxans v množství účinném pro zvýšení aktivity sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností a myorelaxans.

V jiném aspektu se vynález týká transdermálního prostředku pro léčbu bolesti u jedince, který obsahuje doxepin v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; guaifenasin v množství účinném pro zvýšení aktivity doxepinu; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání doxepinu a guaifenesinu.

Jiné aspekty vynálezu se týkají způsobů pro léčbu bolesti u jedince, při kterém je jedinec kontaktován s transdermálním prostředkem, který obsahuje sloučeninu obsahující amin s dvojfázovou rozpustností v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin, což vede k léčbě bolesti u jedince. Ve výhodném provedení je transdermální prostředek aplikován na kůži jedince.

V jiném aspektu se vynález týká způsobu pro selekci sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince. Způsob obsahuje transdermální podání sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností jedinci; a stanovení toho, zda je u jedince bolest léčena, a podle toho může být vybrána sloučenina vhodná pro léčbu bolesti u jedince. Ve výhodném provedení může způsob dále obsahovat modelování sloučeniny pomocí počítače vybaveného programem pro trojrozměrné modelování chemické struktury; a stanovení toho, zda má trojrozměrná chemická struktura sloučeniny uspokojivé charakteristiky pro použití jako blokátor sodíkového kanálu, což umožní výběr sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince.

V jiném aspektu se vynález týká transdermálního prostředku vhodného pro transdermální podání, který obsahuje terapeuticky účinné množství farmaceutické sloučeniny (například inhibitoru specifického zpětného vychytávání serotoninu, sloučeniny pro stabilizaci nálady, dopaminové sloučeniny, sloučeniny vhodné pro léčbu hyperaktivity s poruchou pozornosti, sloučeniny vhodné pro léčbu hypertenze a akathisie, analgetické sloučeniny nebo sloučeniny vhodné pro léčbu impotence) a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání farmaceutické sloučeniny, například lecitinový organogelový nosič.

V jiném aspektu se vynález týká transdermálního prostředku pro léčbu bolesti u jedince, který obsahuje sloučeninu schopnou blokovat aferentní neuronální přenos v množství účinném pro blokování aferentního neuronálního přenosu u jedince; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny.

Další znaky a výhody předkládaného vynálezu budou zřejmé z následujícího podrobného popisu a připojených patentových nároků.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 je formulář použitý pro hodnocení provedení předkládaného vynálezu.

Obr. 2 je tabulka znázorňující výsledky z klinických pokusů využívajících prostředků podle předkládaného vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje transdermální prostředek vhodný pro léčbu bolesti u jedince. Transdermální prostředek obsahuje sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností.

Termín "jedinec", jak je zde použit, označuje savce, jako je člověk, kůň, prase, kráva, myš, krysa, králík nebo koza. Ve výhodném provedení je jedincem člověk.

Termín "bolest", jak je zde použit, je v oboru známý a označuje pocity vyvolané u jedince, například savce jako je člověk, škodlivými chemickými, mechanickými nebo termálními podněty. Termín "bolest" zahrnuje chronickou bolest, jako je bolest bederní páteře, bolest způsobená artritidou, například osteoartritidou; bolest kloubů, například bolest kolen nebo syndrom karpálního kanálu; myofasciální bolest a neuropatickou bolest. Termín "bolest" dále zahrnuje akutní bolest, jako je

bolest spojená s natažením svalu nebo výronem; bolest zubu; bolest hlavy; bolest spojená s chirurgickým zákrokem; nebo bolest spojená s různými formami poškození tkáně, jako je zánět, infekce a ischemie.

Termín "sloučenina obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost", jak je zde použit, označuje sloučeniny obsahující alespoň jednu aminovou skupinu a mající dostatečnou rozpustnost v tucích (například rozpustnost v polárních rozpouštědlech jako je ethanol, ethoxydiglycerol, ethoxydiglykol, chloroform, benzen a podobně) proto, aby mohla pronikat přes stratum corneum, a mající dostatečnou rozpustnost ve vodě, aby byla aktivní ve vodném prostředí dermis a hlouběji uložených tkání.

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince. Termíny "množství účinné pro léčbu bolesti u jedince" a "účinné množství" jsou zaměnitelné a označují množství účinné, v dávkách a po nutnou dobu, pro dosažení požadovaného efektu, například dostatečném na léčbu bolesti. Účinné množství sloučeniny obsahující amin nebo farmaceutické sloučeniny, jak je zde definována, se může lišit v závislosti na faktorech jako je stadium onemocnění, věk a hmotnost jedince, a schopnost sloučeniny obsahující amin nebo farmaceutické sloučeniny vyvolávat požadovanou odpověď u jedince. Dávkovací režimy mohou být upraveny tak, aby dávaly optimální terapeutickou odpověď. Účinné množství je také takové množství, při kterém jsou jakékoliv toxické nebo škodlivé účinky sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost nebo farmaceutické sloučeniny převáženy terapeuticky přínosnými účinky.

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu mohou dále obsahovat činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost. Termín "činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost", jak je zde použit, označuje činidlo, které zvyšuje farmakologickou aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost (například schopnost sloučeniny obsahující amin působit proti bolesti), nebo které zvyšuje transdermální průnik sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost (například schopnost sloučeniny obsahující amin pronikat přes stratum corneum), nebo zvyšuje jak farmakologickou aktivitu, tak transdermální průnik sloučeniny obsahující amin. Příklady činidel zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost jsou myorelaxans, jak jsou podrobněji popsána dále.

Termín "transdermální" prostředek označuje prostředky schopné průniku přes stratum corneum jedince. Termín "transdermální" dále označuje prostředky schopné průniku přes epidermis jedince, prostředky schopné průniku přes dermis jedince a prostředky schopné průniku přes hypodermis jedince. Ve výhodných provedeních označuje termín "transdermální" prostředky schopné průniku přes kůži jedince a dosažení hlouběji uložených tkání a orgánů.

Termín "transdermální podání", jak je zde použit, označuje podání, například, sloučeniny přes stratum corneum jedince. Termín "transdermální" dále označuje podání sloučeniny přes epidermis jedince, podání sloučeniny přes dermis jedince a podání sloučeniny přes hypodermis jedince. Ve výhodných provedeních označuje termín "transdermální podání" podání

sloučenin přes kůži jedince do hlouběji uložených tkání a orgánů.

Předkládaný vynález se dále týká transdermálního prostředku pro léčbu bolesti u jedince, který obsahuje sloučeninu schopnou blokovat aferentní neuronální přenos v množství účinném pro blokování aferentního neuronálního přenosu u jedince; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny.

Termín "sloučenina schopnou blokovat aferentní neuronální přenos" označuje sloučeninu, která může blokovat schopnost aferentních neuronů, tj. sensorických neuronů, přenášet impuls do centrálního nervového systému.

Různé aspekty vynálezu jsou dále popsány v následujících oddílech:

Sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost

Mezi sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost pro použití v transdermálních prostředcích podle předkládaného vynálezu patří antidepresivní sloučeniny, antiepileptické sloučeniny, antikonvulzivní sloučeniny a blokátory sodíkového kanálu. Termín "antidepresivní sloučeniny", jak je zde použit, označuje sloučeniny schopné zmírňovat příznaky deprese. Příklady antidepresivních sloučenin jsou: všechna tricyklická antidepresiva (například amitriptylin, dothiepin nebo lofepramin), bupropion (prodáváný pod obchodním názvem Wellbutrin), reboxetin (prodáváný pod obchodním názvem Edronax), nefazodon (prodáváný pod obchodním názvem Serzone) a trazodone (prodáváný pod obchodním názvem Desyrel). Antidepresivní sloučeniny jsou popsány, například, v katalogu

SIGMA a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

V jednom provedení předkládaného vynálezu obsahují antidepresivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu tricyklickou skupinu. Proto obsahuje ve výhodném provedení transdermální prostředek podle předkládaného vynálezu tricyklické antidepresivní sloučeniny. Příklady tricyklických antidepresiv jsou adinazolam, amitriptylinoxid, amoxapin, clomipramin, demexiptillin, dimetacrin, dothiepin, doxepin, imipramin N-oxid, iprindol, lofepramin, melitracen, metapramin, noxiptilin, pizotilin, propizepin, quinupramin, tianeptin a trimipramin. Zejména výhodným tricyklickým antidepresivem propoužití v prostředcích podle předkládaného vynálezu je doxepin.

Tricyklické antidepresivní sloučeniny jsou popsány, například, v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejíž obsah je zde uveden jako odkaz.

Výhodně je tricyklická antidepresivní sloučenina vybrána ze skupiny zahrnující doxepin, trimipramin, jiné tricyklické sloučeniny mající dvojfázovou rozpustnost a jejich kombinace. Při kombinování s jinými sloučeninami, jako jsou sloučeniny zvyšující aktivitu sloučenin obsahujících amin, například myorelaxancia, a/nebo protizánětlivé sloučeniny, například nesteroidní protizánětlivé sloučeniny, jak jsou popsány dále, tvoří tricyklické antidepresivum výhodně od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5%

hmotnostních do přibližně 13% hmotnostních.

Mezi sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost pro použití v transdermálních prostředcích podle předkládaného vynálezu dále patří antiepileptické sloučeniny. Termín "antiepileptická sloučenina", jak je zde použit, označuje sloučeninu schopnou zmírňovat příznaky epilepsie. Příklad antiepileptických sloučenin pro použití v předkládaném vynálezu jsou lamotrigin, felbamat a karbamazepin. Výhodně je antiepileptická sloučenina vybrána ze skupiny skládající se z lamotriginu, felbamatu, karbamazepinu a jejich kombinací. Při kombinování s jinými sloučeninami, jako jsou sloučeniny zvyšující aktivitu sloučenin obsahujících amin, například myorelaxancia, a/nebo protizánětlivé sloučeniny, například nesteroidní protizánětlivé sloučeniny, jak jsou popsány dále, tvoří antiepileptická sloučenina výhodně od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 20% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních. Antiepileptické sloučeniny jsou popsány, například, v katalogu SIGMA a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

Mezi sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost podle předkládaného vynálezu dále patří antikonvulzivní sloučeniny. Termín "antikonvulzivní sloučenina", jak je zde použit, označuje sloučeninu schopnou zmírňovat příznaky konvulzí, t.j. bolestivých nedobrovolných tetanických kontrakcí celých skupin svalů. Příklady antikonvulzivních sloučenin pro použití v předkládaném vynálezu jsou lamotrigin,

felbamat a karbamazepin. Výhodně je antikonvulzivní sloučenina vybrána ze skupiny skládající se z lamotriginu, felbamatu a jejich kombinací. Při kombinování s jinými sloučeninami, jako jsou sloučeniny zvyšující aktivitu sloučenin obsahujících amin, například myorelaxancia, a/nebo protizánětlivé sloučeniny, například nesteroidní protizánětlivé sloučeniny, jak jsou popsány dále, tvoří antikonvulzivní sloučenina výhodně od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 20% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních. Antikonvulzivní sloučeniny jsou popsány, například, v katalogu SIGMA, 1998 a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

V ještě jiném provedení je sloučeninou obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost podle předkládaného vynálezu sloučenina, která je adrenergním agonistou. Výhodně je adrenergním agonistou tizanidin. Při kombinování s jinými sloučeninami, jako jsou například myorelaxancia, a/nebo nesteroidní protizánětlivé sloučeniny, jak jsou popsány dále, tvoří adrenergní agonista výhodně od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 20% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních. Sloučeniny, které jsou adrenergními agonisty, jsou popsány, například, v katalogu SIGMA, 1998 a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill

Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

Mezi sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost použité v transdermálních prostředcích podle předkládaného vynálezu dále patří blokátory sodíkového kanálu. Termín "blokátory sodíkového kanálu", jak je zde použit, označuje sloučeniny schopné blokovat aktivitu sodíkového kanálu. Příklady blokátorů sodíkového kanálu jsou tetrodoxin, flecainid, disopyramid a terfenadin. Blokátory sodíkového kanálu jsou popsány, například, v katalogu SIGMA, 1998 a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

Při poškození nervů, například v důsledku traumatu, onemocnění jako je diabetes, herpes zoster nebo pokročilé stadium nádorového onemocnění, nebo chemického poškození (například v důsledku podávání činidel jako jsou analogy nukleotidů ve farmaceutických prostředcích proti HIV), propojí se okruhy vedení bolesti vzájemně mezi sebou, anatomicky a/nebo biochemicky. Po poranění se tedy vytvoří nové sodíkové kanály, o kterých se předpokládá, že jsou příčinou vzniku chronické bolesti. Stejným dějem v gangliích zadních kořenů míšních mohou vznikat regionální bolestivé syndromy. Při každé depolarizaci těchto sodíkových kanálů vzniká nervový impuls. protože existuje mnoho sodíkových kanálů, dochází ke konstantní kaskádě nervových impulsů, které způsobují allodynii, pocity pálení a/nebo dysestesie. Předpokládá se, že chronické bolesti mohou být zprostředkovány sodíkovými kanály v nervových buňkách. Proto se předpokládá, že sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, které mohou blokovat sodíkové kanály, mohou být také použity v

transdermálních prostředcích podle předkládaného vynálezu.

V jednom provedení vynálezu může aminová skupina sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost podle předkládaného vynálezu působit stejně jako sodíkový iont po vstupu do sodíkového kanálu membrány nervové buňky. nepolární skupina, která je výhodně přítomna ve sloučenině obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost podle předkládaného vynálezu, může interagovat s membránou nervové buňky, snad prostřednictvím Van der Waalsových sil. V takových případech se předpokládá, že přítomnost nepolární skupiny brání nebo inhibuje kompletní vychytávání sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost membránou nervové buňky. předpokládá se, že jedna nebo více z těchto interakcí brání nebo snižuje počet a/nebo stupeň depolarizací a iontových výměn účastnících se na vedení podnětu, což snižuje pocit bolesti.

Dávka sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost použitelná pro transdermální zmírnění bolesti může být stanovena způsoby známými v oboru a obvykle je v rozmezí od přibližně 1 mg do přibližně 300 mg na dávku a jedince, lépe v rozmezí od přibližně 5 mg do přibližně 100 mg na dávku a jedince a nejlépe v rozmezí od přibližně 10 mg do přibližně 50 mg na dávku a jedince, v závislosti na různých faktorech, jako je konkrétní použitá sloučenina obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, na tom, zda je místo transdermální aplikace místem působení, a na zamýšlené velikosti a místu účinku. Ve výhodném provedení je dávka sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost použitelná pro transdermální zmírnění bolesti 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg nebo 300 mg na dávku a jedince.

Myorelaxans

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat myorelaxační činidla. Termín "myorelaxační činidlo", jak je zde použit, označuje sloučeniny, které usnadňují nebo zvyšují relaxaci svalů (například způsobují zmírnění svalových spasmů) a tak usnadňují nebo zlepšují transdermální přenos transdermálního prostředku podle předkládaného vynálezu. Příklady myorelaxačních činidel jsou myorelaxační činidla pro kosterní svaly i pro hladké svaly, jako jsou anticholinergní, spasmolytické, bronchodilatační a vasodilatační činidla. Myorelaxační činidla jsou popsána, například, v katalogu SIGMA, 1998 a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, str. THER-1 až THER-28, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz. Výhodně je myorelaxační činidlo vybráno ze skupiny zahrnující guaifenesin, benzodiazepiny (například clozapin nebo diazepam), chlorzoxazon, dantrolen sodný, metaxalon, carisoprodol, jiná myorelaxační činidla mající dvojfázovou rozpustnost a jejich kombinace. Nejlépe je myorelaxační činidlo vybráno ze skupiny zahrnující guaifenesin, chlorzoxazon a jejich kombinace. Výhodným myorelaxačním činidlem pro použití v prostředcích podle předkládaného vynálezu je guaifenesin.

Výhodně má myorelaxační činidlo dvojfázovou rozpustnost. Výhodně tvoří myorelaxans, když je přítomné ve farmaceutickém prostředku, od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 20%

hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních.

Protizánětlivé sloučeniny

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat protizánětlivou sloučeninu. Termín "protizánětlivá sloučenina", jak je zde použit, označuje sloučeninu, která je schopna snižovat migraci buněk způsobenou ischemickými a traumatickými ději a tak snižuje tvorbu otoku, což způsobuje zmírnění bolesti. Výhodně je protizánětlivou sloučeninou nesteroidní protizánětlivá sloučenina (tj. NTHE), včetně ketoprofenu. Protizánětlivé sloučeniny, například NTHE, jsou popsány, například, v katalogu SIGMA, 1998 a v "The Merck Index", 12. vydání, Budavari et al., ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1996, str. THER-1 a THER-28, a v "Guide to Clinical Neurology", J.P. Mohr et al. (Churchill Livingstone, 1995), jejichž obsah je zde uveden jako odkaz. Výhodně je NTHE vybráno ze skupiny zahrnující celecoxib, etodolac, kyselinu melfanamovou, nabumeton, salsalat, naproxen, Vioxx®, COX-2 NTHE mající dvojfázovou rozpustnost a jejich kombinace.

Nejlépe je NTHE vybráno ze skupiny zahrnující celecoxib, etodolac, naproxen, COX-2 NTHE mající dvojfázovou rozpustnost a jejich kombinace. Výhodně má NTHE dvojfázovou rozpustnost. NTHE, když je přítomné ve farmaceutickém prostředku, tvoří od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 30% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 30% hmotnostních.

Dávkování

Koncentrace, stejně jako množství sloučenin obsahujících amin majících dvojfázovou rozpustnost, činidel zvyšujících aktivitu sloučenin obsahujících amin, například myorelaxačních činidel, a protizánětlivých činidel, se mohou lišit v závislosti na požadovaném účinku. Například, vyšší koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny v dávkové formě se sníženou viskozitou může vést ke vzniku analgetika s rychlejším nástupem a kratším trváním účinku. Vysoké koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny v dávkové formě se zvýšenou viskozitou může vést ke vzniku účinného analgetika s rychlým nástupem a dlouhým trváním účinku. Nízké koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny v dávkové formě se sníženou viskozitou může vést ke vzniku slabšího analgetika s pomalým nástupem a krátkým trváním účinku. Nízké koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny v dávkové formě se zvýšenou viskozitou může vést ke vzniku slabšího analgetika s pomalým nástupem a dlouhým trváním účinku. Možnost měnit koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny od velmi nízkých do velmi vysokých v prostředku, společně s měněním tloušťky potahu (od 0,1 mm do 0,5 mm) umožňuje měnit dávku v systému podle úrovně bolesti a podle anatomických míst působení. Nicméně, je třeba si uvědomit, že nástup, stejně jako trvání analgetického účinku transdermálního prostředku podle předkládaného vynálezu se liší jak mezi jedinci, tak podle místa aplikace, vlastností

sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny.

Obvykle je koncentrace sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxans a protizánětlivé sloučeniny v rozmezí od přibližně 1% hmotnostního do přibližně 30% hmotnostních celkové hmotnosti farmaceutického prostředku, lépe od přibližně 3% hmotnostních do přibližně 20% hmotnostních a nejlépe od přibližně 5% hmotnostních do přibližně 15% hmotnostních.

Farmaceuticky přijatelné nosiče

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu také obsahují farmaceuticky přijatelný nosič, který umožňuje transdermální podání sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost. Termín "farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání", jak je zde použit, označuje nosič umožňující transdermální podání sloučeniny obsahující amin jako je výše definováno. Vhodné nosiče pro transdermální podání farmaceutických prostředků jsou popsány v U.S. patentu č. 5446070, jehož obsah je zde uveden jako odkaz. Stručně, mezi farmaceuticky přijatelné nosiče podle předkládaného vynálezu patří vhodné solidní (t.j. pevné) nebo ne-solidní (t.j. jiné než pevné, například kapalné nebo semi-kapalné) nosiče, včetně kapalných, semi-kapalných nebo pevných nosičů, jako jsou bioadhesivní činidla. Tak může být sloučenina obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost smísena s farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je krém, gel, emulsi, pleťovou vodu, pastu, náplast, mast, sprej nebo s jakýmkoliv jiným "nesolidním" nosičem známým v oboru farmaceutických prostředků. například, základem nesolidního nosiče může být lipid, včetně fosfolipidů jako jsou lecitiny; mastné oleje;

lanolin; vasolin; parafiny; glykoly; vyšší mastné kyseliny; a vyšší alkoholy.

Termín "bioadhesivní činidlo", jak je zde použit, označuje adhesivní činidlo, které se lepí na biologické povrchy jako je kůže nebo sliznice. Výhodně je bioadhesivní činidlo podle předkládaného vynálezu samolepicí v tom smyslu, že se lepí na vybranou oblast bez potřeby použití jiného adhesiva. Mezi vhodná bioadhesivní činidla patří přirozené nebo syntetické polysacharidy, jako jsou deriváty celulosy včetně methylcelulosy, celuloaacetátu, karboxymethylcelulosy, hydroxyethylcelulosy a podobně; pektin; směsi sulfatované sacharosy a hydroxidu hlinitého; hydrofilní polysacharidové klovatiny, včetně přirozených rostlinných pryží, jako je karaya, "ghatti" klovatina, tragant, xanthanová klovatina, "jarayová" klovatina a podobně; klovatiny z plodů jako je guarová klovatina, klovatina z chlebovníku, klovatina ze semen psillium a podobně; a lecitiny jako je sojový lecitin. Kromě výše uvedených přísad mohou prostředky podle předkládaného vynálezu dále obsahovat také další přísady, jako jsou různé farmaceuticky přijatelné přísady známé v oboru. Mezi tyto přísady patří pojiva, stabilizační činidla, konzervační činidla, chuťová korigens, činidla upravující vůni a pigmenty.

V jiném provedení je farmaceuticky přijatelným nosičem podle předkládaného vynálezu nosič pro krém (cetylalkohol, stearylalkohol, kyselina stearová, glycerol monostearat, isopropylmyristat, sojový lecitin, BHT alkohol 95%, simethicon, 30% roztok hydroxidu sodného, polyoxylstearat, 5% edetat dvojsodný, přečištěná voda, močovina).

Jiné farmaceutické sloučeniny

V jiném aspektu se vynález týká transdermálního prostředku vhodného pro transdermální podání který obsahuje terapeuticky účinné množství farmaceutické sloučeniny (například inhibitoru specifického zpětného vychytávání serotoninu, sloučeniny pro stabilizaci nálady, dopaminové sloučeniny, sloučeniny vhodné pro léčbu hyperaktivity s poruchou pozornosti, sloučeniny vhodné pro léčbu hypertenze a akathisie, analgetické sloučeniny nebo sloučeniny vhodné pro léčbu impotence) a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání farmaceutické sloučeniny.

Termín "farmaceutická sloučenina", jak je zde použit, označuje sloučeninu vhodnou pro léčbu daného stavu, která může být podána v aktivní formě in vivo. Příklady farmaceutických sloučenin jsou léky, enzymy, chemické sloučeniny, kombinace chemických sloučenin, biologické makromolekuly a jejich analogy. Příklady farmaceutických sloučenin jsou podrobně popsány dále.

V jednom provedení vynálezu je farmaceutickou sloučeninou inhibitor specifického zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). SSRI jsou běžně předepisovány pro pacienty s poruchami nálady, některými formami úzkosti (zejména panické ataky), obscesivně-kompulsivními chorobami, některými formami menopausálních poruch a poruchami příjmu potravy (zejména s bulimia nervosa). Příklady takových SSRI jsou sertralin (prodáváný pod obchodním názvem Zoloft), paroxetin (prodáváný pod obchodním názvem Paxil), fluoxetin (prodáváný pod obchodním názvem Prozac), venlafaxin (prodáváný pod obchodním názvem Effexor) a fluvoxamin (prodáváný pod obchodním názvem Luvox).

V jiném provedení je farmaceutickou sloučeninou sloučenina stabilizující náladu, jako je karbamazepin (prodáváný pod

obchodním názvem Tegretol) a kyselina valproová (prodávána pod obchodním názvem Depakote). Tato činidla jsou často používána v psychiatrické praxi buď jako doplňková medikace (pro zesílení účinku antidepresiv) nebo jako antimanická medikace pro léčbu bipolárních psychos. Léky stabilizující náladu jsou také používány v neurologické praxi pro léčbu záchvatových onemocnění a pro léčbu určitého typu bolesti.

V ještě jiném provedení je farmaceutickou sloučeninou sloučenina používaná pro léčbu poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (ADHD), jejímž příkladem je permolin, prodáváný pod obchodním názvem Cylert. permolin je lék používaný pro léčbu poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou u dospělých a u dětí. Je prakticky nerozpustný ve vodě, ale rozpustný v ethylenglykolu a lipidech, což z něj činí dobrého kandidáta pro transdermální podání.

V dalším provedení je farmaceutickou sloučeninou dopaminová sloučenina používaná pro léčbu Parkinsonovi nemoci, kde příklady takové sloučeniny jsou pergolid, prodáváný pod obchodním názvem Permax, a bromokryptinmesylat, prodáváný pod obchodním názvem Parlodel.

V dalším provedení je farmaceutickou sloučeninou sloučenina používaná pro léčbu hypertenze a akathisie, kde jedním příkladem takové sloučeniny je propranalol, prodáváný pod obchodním názvem Inderal.

V dalším provedení je farmaceutickou sloučeninou sloučenina používaná pro léčbu impotence, kde příkladem takové sloučeniny je sildenafil, prodáváný pod obchodním názvem Viagra. Soudí se, že transdermální podání sildenafilu může být výhodnější, alespoň u některých jedinců, než orální podání, protože bylo

zjištěno, že v některých situacích je orální podání spojeno s gastrointestinálními vedlejšími účinky.

Způsoby přípravy transdermálních prostředků

Jiné provedení předkládaného vynálezu poskytuje způsob přípravy výše uvedených transdermálních prostředků, pomocí smísení terapeuticky účinného množství sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, optimálně činidla zvyšujícího aktivitu sloučeniny obsahující amin, například myorelaxačního činidla, optimálně protizánětlivé sloučeniny, s nosičem vhodným pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin.

V jednom provedení předkládaného vynálezu je transdermální prostředek připraven dispergováním nebo rozpuštěním rozdrcených tablet, kapslí nebo jiných přípravků sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, myorelaxačního činidla a protizánětlivé sloučeniny, které jsou určeny pro orální podání, v gelu tvořeném sojovým lecitinem a isopropylpalmitátem nebo isopropylmyristátem, alkoholem neb ethoxydiglykolem. V jiném provedení předkládaného vynálezu se použije Pluronic gel, připravený z Pluronic, jako je Pluronic F127, sorbatu draselného a vody.

V konkrétním provedení předkládaného vynálezu je transdermální prostředek obsahující kombinaci doxepinu a guaifenesinu použit pro léčbu bolesti. Soudí se, že transdermální podání takové kombinace může být výhodnější, alespoň u některých jedinců, než orální podání, protože mohou být dosaženy vysoké lokální farmaceutické koncentrace v místě např. poranění, což umožní dosažení lepší terapeutické odpovědi bez systémových vedlejších účinků, jako je zvýšení hmotnosti, letargie, gastrointestinální obtíže a/nebo jiných

známých vedlejších účinků těchto farmaceutických činidel.

Způsoby použití

V jednom provedení se vynález týká způsobů pro léčbu bolesti u jedince, při kterém je jedinec kontaktován s transdermálním prostředkem, který obsahuje sloučeninu obsahující amin s dvojfázovou rozpustností v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; a farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin, což vede k léčbě bolesti u jedince. Ve výhodném provedení je transdermální prostředek aplikován na kůži jedince tak často, jak je potřeba pro zmírnění bolesti. Například může být transdermální prostředek aplikován denně, týdně, měsíčně, ročně, po dobu dostatečnou pro zmírnění bolesti.

Podrobné příklady přípravy jsou uvedeny dále, společně s příklady výsledků získaných při transdermálním podání u lidských pacientů. Výhodně je gelový prostředek aplikován na kůži v místě nebo místech bolesti. Pacienti jsou vyhodnocováni pomocí strukturovaného vyhodnocovacího formuláře, vyplňovaného alespoň jednou týdně. Provádí se hodnocení příznaků, stejně jako jakýchkoliv nežádoucích účinků. Toto umožňuje zaznamenávat změny průběžně.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být dávky určené pro podání pacientem ve formě gelu aplikovaného na kůži, nebo mohou být připraveny ve formě transdermálních prostředků s předem danou dávkou, výhodně společně s adhesivem nebo jiným povrchem nebo náplastí, které mohou být aplikovány na kůži pacienta. Ačkoliv jsou některá provedení vynálezu popsána na příkladu aplikace farmaceutického gelu na paži pacienta, mohou být také použita jiná místa aplikace na kůži

pacienta. Protože se, podle charakteru prostředku, mohou lišit rychlost nebo trvání transdermálního přenosu v závislosti na lokalitě aplikace na kůži, je v jednom provedení oblast kůže, na kterou je aplikován farmaceutický prostředek, vybrána tak, aby relativně zvyšovala nebo snižovala prodlevu, rychlost nebo trvání přenosu farmaceutického prostředku, buď do určité tkáně nebo do systémového oběhu.

například, je-li žádoucí rychlé zvýšení sérových koncentrací, může být použito umístění zvyšující rychlost přenosu, jako je například umístění za ucho. Je-li žádoucí lokální zvýšení dávky nebo rychlosti podání, může být transdermální prostředek umístěn do sousedství léčené oblasti. Membrány nebo matrice, jako jsou polymerové matrice, mohou být použity pro omezení nebo řízení rychlosti přenosu. Kromě podání v transdermálním gelu nebo náplasti může být také provedeno podání v transdermálním nebo aerosolovém prostředku ve formě například nosních kapek, ušních kapek, očních kapek a/nebo čípků.

V jednom provedení tvoří lék v transdermálním gelu dávkovou jednotku, jak je tomu například u blistrových balení. Gel je v takovém případě vytlačen z blistrového balení a je rozetřen v místě podání. Dávka se upravuje počtem aplikovaných dávkových jednotek. To zajistí přesné měření dávky a vyloučí kontaminaci gelu.

Způsoby výběru sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti

V dalším aspektu se vynález týká způsobu pro selekci sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince. Způsob obsahuje transdermální podání sloučeniny obsahující amin s dvojfázovou rozpustností jedinci; a stanovení toho, zda je u jedince

bolest léčena, a podle toho může být vybrána sloučenina vhodná pro léčbu bolesti u jedince. Ve výhodném provedení může způsob dále obsahovat modelování sloučeniny pomocí počítače vybaveného programem pro trojrozměrné modelování chemické struktury (například Molecules-3D Professional Edition, verze 2.60, copyright 1991-1998, Molecular Arts Corp., © 1994-1998 WCB/McGraw Hill); a stanovení toho, zda má trojrozměrná chemická struktura sloučeniny uspokojivé charakteristiky pro použití jako blokátor sodíkového kanálu, což umožní výběr sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince.

Účinnost podání sloučeniny obsahující amin mající dvoj-fázovou rozpustnost pro léčbu bolesti může být testována in vitro nebo in vivo. Zvířecí model bolesti, jako je například model popsáný v Kral, M.G. et al. (1999), pain 81(1-2): 15-24, může být například použit pro testování takových sloučenin.

Vynález bude nyní dokreslen na následujících příkladech, které nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Obsahy všech odkazů, patentů a publikovaných patentových přihlášek citovaných v tomto vynálezu, stejně jako výkresy, jsou zde uvedeny jako odkazy.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

100 g sojového lecitinu (granulárního) a 0,66 g kyseliny sorbové (NF-FCC prášek) se disperguje ve 100 g (117 ml) isopropylpalmitatu NF a směs se nechá ustát přes noc. Získá se přibližně 220 ml lecitinu-isopropylpalmitatu ve formě kapaliny sirupovité konzistence.

Příklad 2

100 g sojového lecitinu (granulárního) a 0,66 g kyseliny sorbové (NF-FCC prášek) se disperguje ve 100 g (117 ml) isopropylmyristatu NF a směs se nechá ustát přes noc. Získá se přibližně 220 ml lecitinu-isopropylmyristatu ve formě kapaliny sirupovité konzistence.

Příklad 3

Kádinka se připraví odměřením objemu 100 ml. Považuje se za důležité odměřit objem přesně místo použití značení na kádince. Dávka Pluronic F127 NF (20 g pro 20% gel, 30 g pro 30% gel a 40 g pro 40% gel) se smísí s 0,3 g sorbatu draselného NF. Chlazená přečištěná voda se přidá v množství dostatečném pro zvýšení objemu na 100 ml. když jsou všechny granule zvlhčené, tak se gel ochladí. Roztok vzniká při ochlazování během 12 až 24 hodin. Získaných 100 ml Pluronic gelu se nechá ochlazených, protože gel solidifikuje při teplotě okolí.

Příklad 4

9 g karbamazepinu ve formě tablety se rozdrtí ve třecí misce. Přidají se 4,3 ml ethoxydiglykolu a provede se mísení za vzniku krémové pasty. Přidá se 13,2 ml sojového lecitinu a provede se mísení do získání jemné směsi. Získaných 24 cm³ roztoku se natáhne do 60 cm³ injekční stříkačky. Přibližně 36 cm³ 20% Pluronic F127 gelu (připraveného v příkladu 3) se natáhne do jiné injekční stříkačky. Materiál ve stříkačkách senavzájem dobře promísí, za zisku 60 cm³ karbamazepinového organogelu o síle 150 mg na ml. V některých případech se směs zpracuje na masťovém mlýnku pro zmenšení velikosti částic.

Příklad 5

Šedesát 100 mg tablet bupropionu se rozdrtí a proseje za zisku jemného prášku. Bupropionový prášek se rozpustí v přibližně 30 cm³ přečištěné vody, vloží se do filtru a promyje se 10 až 20 cm³ přečištěné vody. Filtrát se použije pro přípravu 20% Pluronic gelu za použití postupu podle příkladu 3, výměnou filtrátu za stejný objem vody a uskladněním v chladničce. 13 ml sojového lecitinu se smísí s jednou polovinou bupropionového Pluronic gelu a provede se mísení mezi stříkačkami za zisku první šarže. 13 ml sojového lecitinu se smísí s druhou polovinou bupropionového Pluronic gelu a provede se mísení mezi stříkačkami za zisku druhé šarže. Do každé šarže se přidá dostatečné množství Pluronic F127 gelu (přípraveného podle příkladu 3) za zisku celkem dvou 60 cm³ šarží bupropionového HCl organogelu o síle 15 mg/ml.

Příklad 6

600 mg fluoxetinu HCl (ve formě třiceti 20 mg kapslí) se umístí do kádinky a rozpustí se v přibližně 18 cm³ 95% ethylalkoholu. Roztok se přefiltruje přes filtrační nálevku za použití jemného filtračního papíru. Zbytek se promyje 95% alkoholem. Filtrát se zahřeje, za udržování teploty pod 85 °C, pro odpaření alkoholu a zahuštění na 1-2 ml. 600 mg isopropylpalmitátu se smísí se 600 mg sojového lecitinu (granulárního) a směs se nechá zkapalnit. Po zkapalnění se získá hustý sirup. 1,2 g směsi se natáhne do 10 ml injekční stříkačky a alkoholický roztok fluoxetinu HCl se natáhne do jiné injekční stříkačky. Dvě stříkačky se spojí Luer-Luer spojkou a gel se důkladně promísí. Všechny organogel se potom přesune do jedné stříkačky a prázdná stříkačka se odpojí. Do prázdné stříkačky se natáhne 20% Pluronic F127 gel (přípravený

v příkladu 3) pro získání - po smísení s druhou stříkačkou - celkového objemu 6 ml. Napojí se opět Luer-Luer spojka a obsahy dvou stříkaček se mísí do zisku jemné krémové směsi. Všechnen materiál se přesune do jedné stříkačky, prázdná stříkačka se odpojí a Luer-Luer spojka se také odpojí.

Luer-orální spojka se napojí na stříkačku obsahující směs a směs se přesune do šesti 1 ml orálních injekčních stříkaček, které obsahují potom 1 ml gelu. Takto každá stříkačka obsahuje pět 20 mg dávek nebo deset 10 mg dávek, za zisku celkem 60 dávek fluoxetinu v lecitinovém organogelu o síle 10 mg/ml.

Příklad 7

20 250 mg tablet nefazadonu se rozdrtí v třecí misce a materiál se proseje přes síto. Přidá se 4,8 ml ethoxydiglykolu (8%) a směs se promísí. V případě, že se nerozpustí všechny částice se přidají 2 ml Pluronic a směs se promísí. Přidá se 13,6 ml sojového lecitinu a směs se promísí. Vzniklá směs se natáhne do injekčních stříkaček s Luerovou koncovkou a důkladně se promísí. Přidá se Pluronic F127 gel, připravený podle příkladu 3, v množství dostatečném pro dosažení objemu 60 cm³ a směs se promísí za zisku 60 cm³ nefazadonového organogelu o síle 50 mg/ml.

Příklad 8

Třicet 40 mg tablet obsahujících paroxetin se rozdrtí a získaný materiál se proseje přes síto, za odstranění zeleného potahového materiálu. K prášku se přidá 4,8 ml ethoxydiglykolu a směs se mísí v třecí misce. 40 ml 20% Pluronic F127 gelu, připraveného v příkladu 3, se přidá v postupně se zvyšujících množstvích k prášku a směs se mísí pomocí spatuly. Přidá se

13,2 ml sojového lecitinu a směs se promísí a získaný materiál se natáhne do injekčních stříkaček a přidá se Pluronic gel v množství dostatečném pro zvýšení objemu na 60 ml.

V případech, kdy je velikost částic získaného materiálu příliš velká, se krém zpracuje na mlýnku pro masti za zisku 60 ml paroxetinového organogelu o síle 20 mg/ml.

Příklad 9

Třicet 100 mg tablet obsahujících sertralin se rozdrtí na jemný prášek a získaný materiál se proseje přes síto, za odstranění žlutého potahového materiálu. Přidá se 20% Pluronic F127 gel (přípravený podle příkladu 3) v množství dostatečném pro zvýšení objemu na 38 ml a směs se promísí ve třetí misce za zisku jemného krému. Tento materiál se natáhne do injekčních stříkaček a promísí se mezi stříkačkami, za zisku kompaktního krému. Přidá se 13,2 ml sojového lecitinu a směs se dobře promísí mezi stříkačkami pomocí asi 20 pohybů pístu. Přidá se 20% Pluronic F127 gel v množství dostatečném pro zvýšení objemu na 60 ml za zisku 60 ml sertralinového gelu o síle 15 mg/ml.

Příklad 10

Venlafaxin hydrochlorid má rozpustnost ve vodě 572 mg/ml (upraveno na iontovou sílu 0,2 M chloridem sodným). Dvacet pět 100 mg tablet venlafaxinu se rozdrtí a proseje se přes síto. Prášek se rozpustí v přibližně 15 cm³ přečištěné vody, roztok se vnese do filtru a promyje se 10 cm³ přečištěné vody. Filtrát se použije pro přípravu 20% Pluronic gelu za použití postupu podle příkladu 3 (za výměny filtrátu za stejný objem vody) a umístí se přes noc do chladničky. 13,2 ml sojového lecitinu se natáhne do stříkačky opatřené Luerovou koncovkou.

Venlafaxinový Pluronic gel se natáhne do druhé stříkačky napojené na první stříkačku a obsahy obou stříkaček se promísí. Přidá se dostatečné množství Pluronic F127 gelu za zisku 60 cm³ o síle 75 mg/ml.

Příklad 11

15 g valproatu sodného (Depakote) se rozdrtí ve třecí misce. Přidají se 4 ml ethoxydiglykolu a materiál se důkladně promísí za zisku krémovité pasty. Přidá se 19,8 ml sojového lecitinu a směs se promísí, kým není hladká. Získaných 24 cm³ roztoku se natáhne do dvou stříkaček s Luerovou koncovkou a důkladně se promísí. Směs se rozdělí tak, že v každé stříkačce je polovina směsi. Za použití jiné 60 cm³ stříkačky se do každé stříkačky přidá 30% Pluronic gel v takovém množství, aby každá stříkačka obsahovala objem 45 ml.

Příklad 12

Paroxetin hydrochlorid má rozpustnost ve vodě 5,4 mg/ml. Paroxetinový (Paxil) gel se připravil postupem podle příkladu 8. Dávku 40 mg na den si na kůži aplikoval 59 let muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 210 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Paxilu byla stanovena jako 0 ng na ml, kdy typické referenční hodnoty jsou 49 ± 26 ng/ml, což ukazuje na možnou špatnou absorpci nebo na laboratorní chybu. Klinické hodnocení pacienta během 210 denního období takového transdermálního podávání ukázalo klinický přínos pro pacienta bez nežádoucích gastrointestinálních (GI) účinků, které jsou pozorovány při orálním podání.

Příklad 13

Sertralin hydrochlorid je slabě rozpustný ve vodě a isopropylalkoholu a mírně rozpustný v ethanolu. Sertralinový (Zoloft) gel se připravil postupem podle příkladu 9. Dávku 100 mg na den si na kůži aplikovala 54 letá žena, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 19 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Zoloftu byla stanovena jako 5 ng na ml, kdy typické referenční hodnoty jsou 30-200 mg/ml, což ukazuje na možnou limitovanou absorpci nebo na laboratorní chybu.

Příklad 14

Fluoxetin hydrochlorid má rozpustnost ve vodě 14 mg/ml. Fluoxetinový (Prozac) gel se připravil postupem podle příkladu 6. Dávku 20 mg na den si na kůži aplikovala 54-letá žena, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 7 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace fluoxetinu byla stanovena jako 45 ng/ml a plasmatická koncentrace primárního aktivního metabolitu norfluoxetinu byla také 45 ng/ml. Z klinického hodnocení bylo patrné zlepšení stavu pacienta.

Příklad 15

Karbamazepin je prakticky nerozpustný ve vodě a je rozpustný v alkoholu a v acetonu. Karbamazepinový (Tegretol) gel se připravil postupem podle příkladu 4. Dávku 400 mg na den si na kůži aplikoval 55-letý muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 120 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Tegretolu byla stanovena jako 4,6 µg na ml, zatímco typické terapeutické hodnoty jsou 4-10 µg/ml, což ukazuje na dobrou absorpci. Nebyly pozorovány žádné GI nežádoucí účinky a u pacienta bylo patrné

klinické zlepšení.

Příklad 16

Karbamazepinový (Tegretol) gel se připravil postupem podle příkladu 4. Dávku 200 mg na den si na kůži aplikovala 53-letý muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 60 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Tegretolu byla stanovena jako 10,8 μg na ml, zatímco typické terapeutické hodnoty jsou 4-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, což ukazuje na vynikající absorpci. Nebyly pozorovány žádné GI nežádoucí účinky a u pacienta bylo patrné klinické zlepšení.

Příklad 17

Sertralinový (Zoloft) gel se připravil postupem podle příkladu 9. Dávku 50 mg na den si na kůži aplikovala 53-letý muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 63 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Zoloftu byla stanovena jako 23 ng na ml, zatímco typické terapeutické hodnoty jsou 30-200 mg/ml. U pacienta byla patrná dobrá klinická odpověď bez nežádoucích GI účinků.

Příklad 18

Karbamazepinový (Tegretol) gel se připravil postupem podle příkladu 4. Dávku 200 mg na den si na kůži aplikovala 47-letý muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 91 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Tegretolu byla stanovena jako nižší než 0,5 μg na ml, zatímco typické terapeutické hodnoty jsou 4-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, což ukazuje na špatnou absorpci, laboratorní chybu nebo nespolupráci pacienta.

Příklad 19

Bupropion je značně rozpustný ve vodě. Bupropionový (Wellbutrin) gel se připravil postupem podle příkladu 5. Dávku 100 mg na den si na kůži aplikoval 47-letý muž, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 44 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace Wellbutrinu byla stanovena jako nižší než 0,5 ng/ml, zatímco typické terapeutické hodnoty jsou 10-30 ng/ml, což ukazuje na špatnou absorpci, laboratorní chybu nebo nespolupráci pacienta.

Příklad 20

Fluoxetinový gel se připravil způsobem podle příkladu 6. Obvykle je denní dávka fluoxetinu pro dospělého aplikovaná na kůži způsobem podle předkládaného vynálezu mezi přibližně 20 mg a 200 mg, lépe mezi přibližně 120 mg a přibližně 200 mg. Dávky pro děti a/nebo savce jiné než člověk musí být upraveny, například poměrně vzhledem k tělesné hmotnosti. Dávka 20-60 mg na den byla aplikována 5 pacienty, včetně pacienta z příkladu 13 a dále 44-letého muže, 53-leté ženy, 47-letého muže a 36-leté ženy, na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 30-180 denního období takového transdermálního podávání ukázalo klinickou odpověď v rozsahu od kompletní remise do mírného zlepšení příznaků.

Příklad 21

Fluoxetinový gel se připravil postupem podle příkladu 6. Dávku 80-160 mg na den si na kůži aplikovala 50-letá žena,

vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 7 dnech při dávce 80 mg byla odebrána krev a sérová koncentrace fluoxetinu byla stanovena jako 34 ng/ml a norfluoxetinu 25 ng/ml, zatímco typické referenční hodnoty jsou 50-480 ng/ml, což ukazuje na dobrou absorpci.

Z klinického hodnocení bylo patrné zlepšení stavu pacienta. Potom byla dávka zvýšena na 160 mg na den a aplikace byla prováděna stejným způsobem. Po 7 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace fluoxetinu byla stanovena jako 90 ng/ml a norfluoxetinu 25 ng/ml, což ukazuje na dobrou absorpci.

Z klinického hodnocení bylo patrné vyšší zlepšení stavu pacienta při vyšší dávce, což pozitivně koreluje s vyšší plasmatickou hladinou. Pacientka dostávala medikaci nepřetržitě podobu 5 měsíců.

Příklad 22

Fluoxetinový gel se připravil postupem podle příkladu 6. Dávku 80-160 mg na den si na kůži aplikovala 38-letá žena, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo popsáno žádné podráždění kůže. Po 7 dnech při dávce 80 mg byla odebrána krev a sérová koncentrace fluoxetinu byla stanovena jako 25 ng/ml a norfluoxetinu 25 ng/ml. Z klinického hodnocení bylo patrné zlepšení stavu pacienta. Potom byla dávka zvýšena na 160 mg na den a aplikace byla prováděna stejným způsobem.

Příklad 23

Sertralinový (Zoloft) gel se připravil způsobem podle příkladu 9. Dávka 50-200 mg na den byla aplikována 6 pacienty, včetně pacientů z příkladů 12 a 16 a dále 60-letého muže, 53-letého muže, 48-letého muže, 38-letého muže a 47-letého muže, na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno

žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 7-90 denního období takového transdermálního podávání ukázalo klinickou odpověď v rozsahu od kompletní remise deprese do žádné odpovědi.

Příklad 24

Karbamazepinový (Tegretol) gel se připravil způsobem podle příkladu 4. Dávka 200-400 mg na den byla aplikována 6 pacienty, včetně pacientů z příkladů 14, 15 a 17 a dále 48-leté ženy, 48-letého muže a 54-leté ženy, na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 30-300 denního období takového transdermálního podávání ukázalo klinickou odpověď v rozsahu od středního zlepšení do žádné pozitivní klinické odpovědi.

Příklad 25

Paroxetinový (Paxil) gel se připravil způsobem podle příkladu 8. Dávka 20 mg na den byla aplikována pacientem z příkladu 12 a 15-letou ženou, na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže. Klinické hodnocení pacientů během 30-210 denního období takového transdermálního podávání ukázalo neprůkazné klinické zlepšení deprese, které může (ale nemusí) souviset s transdermálně podávaným Paxilem.

Příklad 26

Pět 150 mg tablet obsahujících amitriptylin se rozdrtí a materiál se proseje přes síto. Prášek se natáhne do stříkaček s Luerovou koncovkou a důkladně se promísí s 2 ml

ethoxydiglykolu. Přidá se přibližně 6 ml 20% Pluronic gelu a směs se dobře promísí. Přidá se přibližně 6,6 ml sojového lecitinu a směs se dobře promísí. Vzniklá směs se zahustí na celkový objem 30 ml 20% Pluronic gelem a důkladně se promísí. Vzniklá směs mající sílu 25 mg/ml se umístí do vhodného dávkovacího prostředku.

Příklad 27

Amitriptylinový (Elavil) gel se připravil způsobem podle příkladu 26. Dávka 25 mg na den byla aplikována 47-letým mužem. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacienta během 100 denního období takového transdermálního podávání ukázalo dobrou klinickou odpověď, srovnatelnou s podáváním orálních prostředků.

Příklad 28

Trazodonový (Desyrel) gel se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 7. Dávka 50 - 150 mg na den byla aplikována 2 pacientům, včetně 36-leté ženy a 47-letého muže. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 42-90 denního období takového transdermálního podávání ukázalo dobrou až vynikající klinickou odpověď.

Příklad 29

Venlafaxinový (Effexor) gel se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 9. Dávka 150 - 225 mg na den byla

aplikována 2 pacientům, včetně 54-leté ženy a 55-letého muže. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 15-160 denního období takového transdermálního podávání ukázalo klinickou odpověď v rozsahu od žádného zlepšení do mírného zlepšení.

Příklad 30

Propranololový (Inderal) gel se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 8, za zisku gelu obsahujícího 40 mg propranololu na ml gelu. Dávka 80 mg na den byla aplikována 2 pacientům, včetně 36-leté ženy a 47-letého muže. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 100 denního období takového transdermálního podávání ukázalo výsledky srovnatelné s orálním podáváním.

Příklad 31

Bupropionový (Wellbutrin) gel se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 5. Dávka 150 - 200 mg na den byla aplikována 3 pacientům, včetně pacienta z příkladu 18 a 38-letého muže a 53-leté ženy. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 5-45 denního období takového transdermálního podávání ukázalo nejednoznačné výsledky.

Příklad 32

Gel obsahující kyselinu valproovou (Depakote) se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 4. Dávka 1000 mg na den byla aplikována 37-letým mužem. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacienta během 30 denního období takového transdermálního podávání ukázalo výsledky srovnatelné s orální aplikací.

Příklad 33

Gel obsahující kyselinu valproovou (Depakote) se připravil způsobem podobným způsobu podle příkladu 11. Dávka 500 - 1000 mg na den byla aplikována 2 pacientům mužského pohlaví, ve věku 41 a 49 let. Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Významné podráždění kůže bylo pozorováno u jednoho pacienta, ale nebyly pozorovány gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během dvouměsíčního období ukázalo zlepšení, ale při dlouhodobém sledování se zdálo, že za toto zlepšení byly odpovědné jiné faktory. Po 28 dnech byla odebrána krev a sérová koncentrace kyseliny valproové 26 µg/ml byla zjištěna u 49-letého pacienta (který užíval 250 mg dvakrát denně), kdy terapeutické rozmezí je 50-150 µg/ml. Toto ukazuje na špatnou absorpci a dávka byla proto zvýšena na 500 mg dvakrát denně, s dalším zlepšením klinické odpovědi. 41-letý pacient vykazoval dobrou klinickou odpověď při počáteční dávce 250 mg dvakrát denně, ale sérová koncentrace kyseliny valproové byla pouze 1 µg/ml. Dávka byla zvýšena na 500 mg dvakrát denně a byla získána podobná sérová koncentrace kyseliny valproové. Nesoulad mezi klinickou odpovědí a plasmatickou koncentrací může být vysvětlen buď laboratorní chybou nebo placebo efektem.

Příklad 34

Gel obsahující reboxetin (prodáváný pod obchodním názvem Edronax) se připraví způsobem podobným způsobu použitému v příkladu 5, ale za použití reboxetinu místo bopropionu. Získanou směs si aplikují pacienti na kůži na dobu alespoň jedné hodiny. Neočekává se žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Předpokládá se, že klinické hodnocení pacientů během 5-45 denního období takového transdermálního podávání ukáže dobrou odpověď na léčbu.

Příklad 35

Nefazodonový (Serzone) gel se připravil způsobem podle příkladu 7. Dávka 100 mg na den byla aplikována 61-letými pacienty (muže, ženou). Prostředek byl aplikován na kůži, vždy na dobu alespoň jedné hodiny. Nebylo pozorováno žádné podráždění kůže ani gastrointestinální vedlejší účinky. Klinické hodnocení pacientů během 21 denního období takového transdermálního podávání ukázalo dobrou odpověď na léčbu.

Příklad 36

1 g permolinových tablet se rozdrtí ve třecí misce a potom se rozpustí v propylenglykolu v množství dostatečném pro rozpuštění. Přidají se 3 ml propylenglykolu nebo 95% ethylalkoholu za vzniku pasty. Ke směsi ve třecí misce se přidá 6,6 ml sojového lecitinu. Směs se natáhne do dvou injekčních stříkaček s Luerovou koncovkou a důkladně se promísí. Každá injekční stříkačka se doplní do 30 ml 20% Pluronic F127 gelem a obsah stříkaček se promísí za zisku směsi o síle 33 mg/ml. Směs se umístí do vhodného dávkovacího

prostředku.

Příklad 37

16-letá žena s diagnosou poruchy pozornosti byla úspěšně léčena orálním permolinem (Cylert) po dobu 6 měsíců. Pro potenciální snížení rizika poškození jater spojeného s dlouhodobým užíváním permolinu byl permolin připravený postupem podle příkladu 36 podáván transdermálně, aplikací na kůži v oblasti za ušním boltcem na dobu alespoň jedné hodiny, na dvou místech, dvakrát denně. Neočekávalo se podráždění kůže. Očekávalo se, že klinické výsledky budou srovnatelné s výsledky dosaženými při podávání orálních prostředků, ačkoliv dávka může být zvýšena pro dosažení příslušných plasmatických koncentrací a může být pro dosažení příslušných plasmatických koncentrací nutná častější aplikace.

Psychiatři pacienti někdy dostávají dvě nebo více psychofarmak a v některých případech dva nebo více z výše uvedených příkladů popisují různá hodnocení pro stejné období podávání psychofarmaka.

Z pacientů, kterým byla předepsána nějaká medikace, jak je popsána ve výše uvedených příkladech, byla u každého před zahájením transdermální aplikace prokázána významná intolerance nějakého medikamentu při orálním podání. Laboratorní měření plasmatických koncentrací popsaná výše pro transdermálně podané fluoxetin a karbamazepin demonstrují dobrou transdermální absorpci při použití lecitinové organogelové matrice jako vehikula. Zdá se, že kyselina valproová a sertralin se neabsorbují dobře a spolehlivě. Kyselina valproová způsobuje u některých pacientů podráždění kůže, které vyžaduje přerušování léčby. Jak laboratorní měření

pro bupropion, tak klinické odpovědi pacientů ukazují na špatnou nebo nejednoznačnou absorpci a výsledky. Tolerance pacientů na transdermální podání byla dobrá až výborná. Pacienti popsaní v příkladech uvedených výše, kteří měli při orálním podání závažné GI nežádoucí účinky, tolerovali nepohodlné roztírání gelu mnohem lépe než pacienti, kteří měli při orálním podávání pouze mírné až středně těžké nežádoucí účinky. Obecně, lépe motivovaní a léčbu dodržující pacienti mají také vyšší stupeň dlouhodobé spolupráce.

Pacienti v příkladech popsaných výše byly vyhodnocovány pomocí strukturovaných dotazníků uvedených na obr. 1, které byly vyplňovány alespoň jednou týdně pro každého pacienta s transdermální medikací podle předkládaného vynálezu. Pacienti byly vyhodnocovány jak na všechny přítomné psychiatrické příznaky, tak na jakékoliv vedlejší účinky podávané medikace. Obecně se soudí, že pacienti s nejjasněji stanovenou a nekomplikovanou diagnosou závažné deprese vykazují nejlepší výsledky. Obecně, pacienti s závažnou poruchou osobnosti nebo s návykovým onemocněním vykazují horší výsledky.

Příklad 38

1800 mg gabapentinu ve formě prášku se rozpustí v 1 ml propylenglykolu v injekční stříkačce s Luerovou koncovkou. Přidá se 6,6 ml sojového lecitínu a směs se důkladně promísí mezi stříkačkami. Získaný materiál se umístí do prostředku pro podání předem určené dávky.

Příklad 39

2% a 4% gabapentinové směsi se připraví záměnou 1200 mg

gabapentinu nebo 600 mg gabapentinu místo 1800 mg gabapentinu v příkladu 38.

Příklad 40

Gabapentin, připravený podle příkladu 38 nebo 39, se smísí s 3% nebo s 5% lidocainu v různých poměrech.

Příklad 41

4% gabapentin, připravený podle příkladu 38 nebo 39, se smísí se 7% karbamazepinem a 7% amitriptylinem.

Příklad 42

2% gabapentin, připravený podle příkladu 38 nebo 39, se smísí s 2% karbamazepinem a 1% Piroxicamem, což předpokládáně povede k lepšímu průniku do svalové tkáně.

Příklad 43

Gabapentin, připravený podle příkladu 38 nebo 39, v koncentracích v rozmezí od 2%-6%, se smísí s klonidinem v koncentracích mezi 2% a 3%.

Příklad 44

56-letá žena měla bolestivé spasmy horních a dolních končetin v důsledku spastické paraparesy po poranění. Orální gabapentin, antikonvulzivní činidlo, byl podáván dříve, ale způsoboval "pocit zdrogovanosti", což je častý nežádoucí účinek tohoto činidla. Předpokládá se, že použití transdermálního gabapentinu může způsobit lokální zlepšení díky dosažení

vysokých lokálních tkáňových koncentrací poblíž místa aplikace, bez zvýšení plasmatických koncentrací. Je známo, že jiná antikonvulziva, jako je karbamazepin, jsou použitelná pro redukci neurogenní bolesti. Rozpustnost gabapentinu ve vodě přesahuje 10%, což činí systémovou absorpci méně pravděpodobnou. Gabapentin připravený způsobem podle příkladu 38 byla aplikován na kůži v bolestivé oblasti. Pacient popisoval střední úlevu od spasmů během jednoho týdne, bez systémových vedlejších účinků a bez podráždění kůže.

Příklad 45

6 g amitriptylinového prášku se vnese do 40 ml 33% Pluronic F127 gelu a směs se uloží do ledničky pro rozpuštění. 2 ml ethoxydiglykolu se přidají do 4,8 g karbamazepinu a směs se mísí do vzniku jemné pasty. Do vzniklé pasty se přidá 16,4 g sojového lecitinu a směs se důkladně promísí. Rozpuštěný amitriptylinový přípravek se přidá do karbamazepinového přípravku a přidá se Pluronic F127 v množství dostatečném pro dosažení objemu 120 ml a vzniklá směs se promísí za zisku přípravku obsahujícího 5% amitriptylinu a 4% karbamazepinu.

Příklad 46

6 g doxepinu se vnese do 20 ml 33% Pluronic F127 směs se uloží do ledničky pro rozpuštění. 24 g ketoprofenu a 12 g guaifenesinu se přidá do 10 ml 95% alkoholu a směs se důkladně promísí. Přidá se 26,4 ml sojového lecitinu a směs se promísí a doxepinový prostředek se smísí s přípravkem obsahujícím ketoprofen/guaifenesin. Vzniklá směs se přidá do 33% Pluronicu, který je v množství dostatečném pro dosažení objemu 120 ml. Vzniklá směs se promísí za zisku přípravku obsahujícího přibližně 20% ketoprofenu, 5% doxepinu a 10% guaifenesinu.

Příklad 47

6 g doxepinu se vnese do 26 ml 33% Pluronicu F127 gelu a směs se uloží do ledničky pro rozpuštění. 2 ml ethoxydiglykolu se přidají do 4,8 g karbamazepinu a směs se promísí. Vzniklá směs se přidá do 24 g ketoprofenu a 6 ml alkoholu a vzniklá směs se promísí. 26,4 ml sojového lecitinu se přidá do ketoprofenového přípravku a směs se dobře promísí. Doxepinový prostředek se smísí s přípravkem obsahujícím karbamazepin/ketoprofen a přidá se 33% Pluronicu v množství dostatečném pro dosažení objemu 120 ml. Vzniklá směs se promísí za zisku přípravku obsahujícího přibližně 20% ketoprofenu, 4% karbamazepinu a 5% doxepinu.

Příklad 48

0,15 g sildenafilu se rozdrtí a proseje a rozpustí se v 5 ml 20% Pluronicu F127 a obsah se promísí mezi stříkačkami. Přidají se 2,2 ml sojového lecitinu a směs se promísí. Přidá se 20% Pluronicu v množství dostatečném pro dosažení objemu 10 ml a vzniklý materiál se důkladně promísí za zisku prostředku o síle 15 mg/ml.

Příklad 49

Směs sildenafilu 15 mg/ml se aplikovala na penis a scrotum 51-letého muže. Po sexuální stimulaci došlo k okamžité a silné erekci, bez jakékoliv iritace nebo pálení. Předpokládá se, že prostředek má terapeutické účinky vlastní orálně podávanému sildenafilu, bez jakéhokoliv oddálení účinku, bez jakýchkoliv systémových GI nežádoucích účinků a snad i bez interakce s nitráty užívanými při nemocích srdce. Předpokládá se, že

toto přispěje jak k přijatelnosti použití tohoto farmaceutického činidla, tak k jeho bezpečnosti.

Příklad 50

Prostředky podle příkladů 45 až 47, 53, 55 byly transdermálně aplikovány mnoha pacientům za účelem léčby bolesti, včetně jiných příkladů, a výsledky shrnuje následující tabulka 1. Význam některých hodnot v tabulce 1 jsou uvedeny v tabulce 2. Prázdné místo ukazuje, že léčba na příslušném místě nebyla u pacienta provedena. Pokud daný řádek tabulky 1 uvádí více než jednu hodnotu, tak je "nejlepší" (nejvýraznější zmírnění bolesti) výsledek uveden tučně.

Výsledky
(nejlepší výsledek tučně)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon		Bolest							Trvání		Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
					Ketoprofen	Gabapentinm	Piroxicam	doxepin	carbamazepin	amitriptyline	guifenesin		rameno	záda	krk	loket	koleno	zápěstí	paže	kotník	kyčel	noha	
A	50	2	2	3	10	3	4					2		0									
B	61	1	1	3				5				4				2.0							
B	61	1	1	3					4			12	2.0	2.0	2.0	2.0							
B	61	1	1	3	10	4	3					6							3.0				
C	41	2	1	2					4	5		2		1.0									
D	53	1	2	1	10	4	1					1			.0								
E	57	2	2	3	10	4		5			1	1		2.0			1.5					1.0	
F	57	2	2	3	10	4	3					2	1.0	2.0				1.0					
F	38	2	2	3				10	5		5	2	2.0			3.0							
F	38	2	2	3		4			4			8	2.0						1.5				
G	39	1	1	2	20	4		5	4			4	2.0						1.0				
H	61	1	1	3	10	4	3					4		2.0		3.0							

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	věk	Pohlaví	Chir. výkon		Bolest	Medikace %hmot. v lecitiinovém organogelu	Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
1	49	1	1	3	Ketoprofen	10		12	rameno								
1	49	1	1	3	Gabapentinm	4			záda								
1	49	1	1	3	Piroxicam	3			krk								
1	49	1	1	3	doxepin	5		1	loket								
1	49	1	1	3	carbamazepine	4		2	koleno								
1	49	1	1	3	amitriptylin	5			zápěstí								
1	49	1	1	3	guifenesin	10			paže								
1	49	1	1	3					kotník								
1	49	1	1	3					kyčel								
1	49	1	1	3					noha								

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon	Bolest	Medikace 8hmot. v leciti novém organogelu	Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
							rameno	záda	krk	loket	koleno	zápěstí	paže	kotník	kyčel	noha
K	40	1	2	3	Ketoprofen		6									
K	40	1	2	3	Gabapentin		4									
L	55	2	2	10	Piroxicam		1.0									
L	55	2	2	4	doxepin		8									
L	55	2	2	3	carbamazepin		1.0									
M	38	1	2	5	amitriptylin		6									
N	47	2	1	4	guifenesin		2									
N	47	2	1	2			1.5									
N	47	2	1	2			3									
N	47	2	1	10			3.0									
N	47	2	1	4			3.0									
N	47	2	1	1			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.0									
N	47	2	1	2			3.0									
N	47	2	1	2			4.0									
N	47	2	1	2			2.									

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon	Bolest	Medikace %hmot. v lecitinovém organogelu							Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
					Ketoprofen	Gabapentinm	Piroxicam	doxepin	carbamazepine	Amitriptylin	guifenesin		rameno	záda	krk	loket	koleno	zápěstí	paže	kotník	kyčel	noha
O	57	2	1	2	20	4		5				24	2.0		3.0							
O	57	2	2	2	10	4	3					24	1.0	0								
P	51	2	2	2	15	5		5				2		4.0								
Q	51	2	1	2	20			5			10	1		2.0								
R	35	1	1	2					4	5		0					1.5					
R	35	1	1	2	10	4	1					1					0					
S	55	1	1	2	10	4	1					16		1.0								
T	50	2	2	1	10	4	1					16										
U	45	1	2	2	10	4	3					2		0			2.0	1.0		2.0		
V	57	2	1	3					6			8					3.0					
V	57	2	1	3	10	4	1					3					1.0					
W	35	1	2	1	10	4	1					8		1.0								
X	46	1	1	3	10			5	4			8		2.0	2.0	2.0						
Y	48	1	1	3				5				4	2.0	2.0		2.0						
Y	48	2	1	3	10	4	1					4				1.5		1.5				0

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon	Bolest	Medikace %mot. v leciti novém organogelu							Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)								
AA	53	2	2	1	Ketoprofen	4	1					4	rameno	1.0							
BB	58	2	1	3	Gabapentin	4						8	záda	2.0							
CC	59	1	1	2								2	krk	2.0							
CC	59	1	1	2			5					20	loket	2.0							
CC	59	1	1	2								20	koleno	3.0							
CC	59	1	1	2								1	zápěstí	2.0							
DD	58	1	1	2								12	paže								
EE	45	2	2	2								24	kotník								
FF	44	2	1	3								20	kyčel								
GG	35	1	1	3								4	noha								

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon		Bolest	Medikace %hmot. v lecitinovém organogelu							Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
						Ketoprofen	Gabapentinm	Piroxicam	doxepin	carbamazepin	amitriptylin	guifenesin		rameno	záda	krk	loket	koleno	zápěstí	paže	kotník	kyčel	noha
GG	35	1	1	3					5				8				1.0		1.0				
GG	35	1	1	3	20					5	5		2						.0				
GG	35	1	1	3	20				5	5			2						2.0				
GG	35	1	1	3		5			5			10	2				1.0		2.5				
HH	40	1	2	2	10	4	3						4		1.0			1.0					
II	40	1	2	3					5				8		1.5								1.5
II	40	1	1	3	10	4	3	5					8		2.0								
JJ	45	1	2	2	10	4	3						2		1.0								
KK	37	2	2	2	10	4	1						8		1.0								
LL	54	1	1	3	10	4	3						6					1.0					
LL	54	1	1	3						4	5		2					.0					

19.03.01

Tabulka 1 (pokračování)

Pacient	Věk	Pohlaví	Chir. výkon	Bolest	Medikace &hmot. v lecitiinovém organogelu	Trvání	Výsledky (nejlepší výsledek tučně)									
MM	42	2	1	3	Ketoprofen			rameno								
MM	42	2	1	3	Gabapentinm			záda	.0	4.0						
MM	42	2	1	3	Piroxicam		8	krk								
MM	42	2	1	3	doxepin		12	loket								
MM	42	2	1	3	carbamazepin			koleno								
MM	42	2	1	3	amitriptylin			zápěstí								
MM	42	2	1	3	guifenesin			paže	2.0							
NN	41	1	2	2			4	kotník								
NN	41	1	2	2			2	kyčel								
NN	41	1	2	2				noha								1.0

Tabulka 2

Pohlaví: 1 = muž 2 = žena

Chirurgický výkon: 1 = jeden nebo více 2 = žádný

Bolest: 1 = mírná 2 = střední 3 = těžká - dostatečná
pro vyvolání
pozorovatelných slz

Trvání: délka léčby v týdnech

Výsledky: 0 = bez efektu

1 = mírný efekt

2 = střední efekt (více než 25% zmírnění bolesti)

3 = značný efekt (více než 40-45% zmírnění bolesti)

4 = téměř úplné vymizení bolesti (více než 80%
zmírnění bolesti)

Některé výsledky z dat uvedených v tabulce 1 jsou shrnuty
v tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3 - Procenta popisovaného zmírnění bolesti

Místo	N (počet dat)	žádný efekt	mírný efekt	mírný - střední efekt	střední efekt	značný efekt	Úplná úleva
Zápěstí	13	16,7	33,3	8,3	41,7		
Rameno	14	7,1	21,4	14,3	42,9	7,1	7,1
Loket	5		40	20	20	20	
Záda	25	24	32	8	28	8	
Paže	7	28,6	14,3	14,3	28,6	14,3	
Krk	11	9,1	18,2		45,5	9,1	18,2
Koleny	13	15,4	46,2	15,4	7,7	15,4	

Tabulka 4 - procenta uváděného zmírnění bolesti

	N	žádný efekt	mírný efekt	mírný - střední efekt	střední efekt	značný efekt	Úplná úleva
Nejlepší výsledek bez tricyklické sloučeniny	36	16,7	36,1	8,3	27,8	8,3	2,8
Nejlepší výsledek s jakoukoli tricyklickou sloučeninou	20	10	10	20	35	15	10
Tricyklické čínidlo v monoterapii	7		14,3	14,3	42,9	14,3	14,3
Nejlepší výsledky s ketoprofenem, gabapentinem, piroxicamem	25	16	44	4	28	8	
Nejlepší výsledky bez doxepinu	43	18,6	32,6	14	23,3	7	4,7
Nejlepší výsledky s doxepinem	13		7,7	7,7	53,8	23,1	7,7

Příklad 51

51-letá žena si aplikovala prostředek připravený podle příkladu 46, který obsahoval 20% ketoprofenu, 5% doxepinu a 10% guaifenesinu na záda po dobu 2 týdnů. Popisovala středně silné zmírnění bolesti, trvající několik hodin, po každé aplikaci. Nepopisovala žádné podráždění kůže ani jakékoliv jiné nežádoucí účinky. Orální medikace nevyvolávala žádné zlepšení a způsobovala závažné GI nežádoucí účinky.

Příklad 52

34-letý muž si aplikoval prostředek obsahující 20% ketoprofenu, 4% karbamazepinu a 5% doxepinu na velmi těžce

zjizvené zápěstí, na kterém prodělal 4 operace pro syndrom karpálního tunelu. Popisoval středně významné zlepšení bolesti, trvající několik hodin po každé aplikaci. Žádná jiná léčba, včetně opiátové analgetické orální medikace, nezpůsobovala ani mírné zlepšení bolesti.

Příklad 53

24 g ketoprofen u a dostatečné množství guaifenesinu pro získání 10% konečné koncentrace guaifenesinu se důkladně promísí s 10 ml 95% alkoholu. 1200 mg gabapentinu se rozpustí v 1 ml propylenglykolu v injekční stříkačce s Luerovou koncovkou. Ke směsi ketoprofenu-guaifenesinu-alkoholu se přidá 26,4 ml sojového lecitinu a směs se důkladně promísí. Vzniklá směs se přidá do směsi gabapentinu-propylenglykolu a důkladně se promísí. 4,8 g karbamazepinu se smísí se vzniklou směsí a směs důkladně se promísí za vzniku jemné pasty. Vzniklá pasta se smísí se směsí ketoprofenu-guaifenesinu-alkoholu-gabapentinu a důkladně se promísí s dostatečným množstvím Pluronic za zisku 120 ml prostředku obsahujícího 20% ketoprofenu, 4% karbamazepinu, 4% gabapentinu a 10% guaifenesinu.

Příklad 54

58-letá žena po poranění krční míchy, které mělo za následek spastickou kvadruparesu, popisovala středně silnou úlevu od bolestí a svalových spasmů po aplikaci směsi podle příkladu 53, která obsahovala 20% ketoprofenu, 4% karbamazepinu, 4% gabapentinu a 10% guaifenesinu, aplikovanou po dobu 8 týdnů na záda a boky. Netolerovala orální podání karbamazepinu a gabapentinu pro systémové vedlejší účinky, včetně kožní vyrážky po karbamazepinu a závratě a sedace po gabapentinu. Při aplikaci transdermálního prostředku

nepopisovala žádné vedlejší účinky ani podráždění kůže.

Příklad 55

6 g doxepinového prášku se smísí s 26 ml pluronic a smě se umístí do chladničky do zkapalnění. 1200 mg gabapentinu se smísí s 1 ml propylenglykolu a umístí se do stříkačky s Luerovou koncovkou. Přidá se 6,6 ml sojového lecitinu a směs se důkladně promísí mezi stříkačkami. 24 g ketoprofenu a 8 ml alkoholu se důkladně promísí mezi dvěma stříkačkami s Luerovou koncovkou. Doxepinová směs s důkladně promísí s gabapentinovou směsí a potom se přidá ketoprofenová směs a vzniklý materiál se důkladně promísí. Přidá se 20% Pluronic (přibližně 54 ml) v množství dostatečném pro získání 60 ml prostředku obsahujícího 20% ketoprofenu, 4% hmotnostní gabapentinu a 5% hmotnostních doxepinu.

Příklad 56

57-letá žena si aplikovala směs podle příkladu 55, obsahující 20% ketoprofenu, 4% gabapentinu a 5% doxepinu, po dobu 8 týdnů na krk a popisovala významnou úlevu. Aplikovala si stejnou směs také na své rameno a popisovala středně silnou úlevu. Směs obsahující místo doxepinu piroxicam produkovala pouze slabé zlepšení v oblasti ramena.

Příklad 57

35-letý muž s anamnesou poranění kolena s narušením cév a 3 chirurgickými zákroky si aplikoval směs podle příkladu 45, obsahující 4% karbamazepinu a 5% amitriptylinu, na své koleno a popisoval mírné až středně silné zlepšení bolestí, bez podráždění kůže či jiných nežádoucích účinků.

Příklad 57A

41-letá žena s anamnesou chirurgického zákroku na páteři si aplikovala směs podle příkladu 45, obsahující 4% karbamazepinu a 5% gabapentinu, na záda po dobu 2 týdnů. Popisovala mírné zmírnění bolestí.

Příklad 58

53-letý muž s anamnesou bilaterálních kolenních endoprotéz si aplikoval směs podle příkladu 45, obsahující 4% karbamazepinu a 5% amitriptylinu, na obě kolena po dobu 4 týdnů. Nepopisoval žádné zmírnění bolestí.

Příklad 58A

54-letý muž s anamnesou 7 chirurgických zákroků na páteři si aplikoval směs podle příkladu 45, obsahující 4% karbamazepinu a 5% amitriptylinu, na záda podobu 2 týdnů. Popisoval mírné až středně silné zmírnění bolestí, delší a lepší než při transdermálním podávání opiátů (Duragesic). Neudával nežádoucí účinky, zejména ne podráždění kůže.

Příklad 59

38-letý muž s anamnesou natažení ramenních vazů si aplikoval směs podle příkladu 45, obsahující 4% karbamazepinu a 5% amitriptylinu, na své rameno po dobu 2 týdnů. Popisoval mírné až středně silné zmírnění bolestí, bez podráždění kůže či jiných nežádoucích účinků.

Příklad 61

Dostatečné množství karbamazepinu a gabapentinu se přidá do kombinace sojového lecitinu a pluronic za zisku lecitinového organogelu obsahujícího přibližně 4% karbamazepinu a 5% gabapentinu.

Příklad 62

42-letá žena s anamnesou 3 chirurgických výkonů na páteři a cervikální degenerativní diskopatii si aplikovala směs podle příkladu 61, obsahující 4% karbamazepinu a 5% gabapentinu, na krk a popisovala vymizení bolestí, bez podráždění kůže či jiných nežádoucích účinků. Ve stejnou dobu zaznamenala rychlé vymizení migrenosních bolestí hlavy. Při aplikaci stejné směsi na paže a zápěstí, postižené reflexní sympatetickou dystrofií, udávala středně silné zlepšení bolestí.

Příklad 63

3,6 g gabapentinu se rozpustí v 5,4 ml ethoxydiglykolu v třetí misce, přidá se 9,6 g ketoprofenu a 2,7 g piroxicamu a vzniklá směs se důkladně promísí. Přidá se 19,8 ml sojového lecitinu a vzniklá směs se důkladně promísí a přidá se do dostatečného množství 20% Pluronic gelu pro získání 90 ml prostředku obsahujícího přibližně 10% ketoprofenu, 4% gabapentinu a 3% piroxicamu.

Příklad 64

3,6 g gabapentinu se rozpustí v 5,4 ml ethodixyglykolu v třetí misce, přidá se 9 g ketoprofenu a 0,9 g piroxicamu a vzniklá směs se důkladně promísí. Přidá se 19,8 ml sojového

lecitinu a vzniklá směs se důkladně promísí a přidá se 20% Pluronic gel v množství dostatečném pro získání 90 ml prostředku obsahujícího přibližně 10% ketoprofenu, 4% gabapentinu a 1% piroxicamu.

Příklad 65

12 g doxepinu se smísí s 50 ml 33% Pluronic F127 a pro rozpuštění se směs umístí do chladničky. 12 g gabapentinu se rozpustí v 9 ml ethoxydiglykolu a provede se mísení za vzniku jemné pasty. Přidá se 52,8 ml sojového lecitinu a směs se promísí. Přidá se směs doxepinu/pluronic a získaný materiál se dobře promísí. Přidá se 20% Pluronic F 127 gel v množství dostatečném pro získání 240 ml prostředku obsahujícího přibližně 5% hmotnostních gabapentinu a 5% hmotnostních doxepinu.

Příklad 66

36-letý muž s poraněním kolena postihujícím kloubní povrchy a narušujícím cévní zásobení si aplikoval směs připravenou podle příkladu 65 na své koleno několikrát za den. Popisoval středně silné a významné (40%) zmírnění bolesti, které přetrvávalo po dobu 4 až 6 hodin. Při dřívější aplikaci karbamazepinového-amitriptylinového gelu na toto koleno nebyla popisována žádná úleva.

Příklad 67

6 g doxepinu se smísí s 18 ml 33% Pluronic a pro rozpuštění se směs umístí do chladničky. 6 g gabapentinu se rozdrtí ve třecí misce na jemný prášek, který se přidá k 6 ml ethoxydiglykolu a provede se mísení za vzniku jemné pasty. Přidá

se 12 g guaifenesinu a směs se promísí. Přidá se 26,4 ml sojového lecitinu a směs se promísí. Přidá se směs doxepinu/pluronic a získaný materiál se dobře promísí. Přidá se Pluronic gel (25,2 ml 33% pluronic, ale může být použit také 30% nebo 20% pluronic) v množství dostatečném pro získání 120 ml prostředku obsahujícího přibližně 5% hmotnostních gabapentinu, přibližně 5% hmotnostních doxepinu a přibližně 10% hmotnostních guaifenesinu.

Příklad 68

55-letá žena s poraněním páteře a ramena si aplikovala směs připravenou podle příkladu 67 na svá záda třikrát denně po dobu 2 týdnů a bylo dosaženo značné úlevy od bolestí. Aplikovala si stejnou směs na kyčel a nohu a popisovala středně silné až významné zlepšení. Směs obsahující pouze doxepin způsobovala pouze mírné zlepšení bolestí zad a mírné až střední zlepšení bolestí kyčle a nohy. Směs obsahující pouze ketoprofen, gabapentin a piroxicam způsobovala pouze mírné zlepšení bolestí zad.

Příklad 69

59-letá žena s natažením krční a hrudní páteře si aplikovala směs připravenou podle příkladu 51, ale bez ketoprofenu, obsahující přibližně 5% hmotnostních doxepinu a přibližně 10% hmotnostních guaifenesinu na krk po dobu 2 týdnů, dva- až čtyřikrát denně, a dosáhla úplného vymizení bolestí. Aplikovala si stejnou směs na záda a dosáhla významného až úplného vymizení bolestí.

Příklad 70

4,5 g doxepinu HCl se rozpustí pomocí 2,5 ml 95% alkoholu a materiál se důkladně promísí mezi dvěma stříkačkami. Je také možné smísit doxepin s 5 ml 20% Pluronic a umístit směs do chladničky pro rozpuštění. Potom se přidá 20% Pluronic F127 v množství dostatečném pro získání 90 ml prostředku obsahujícího přibližně 5% hmotnostních doxepinu. Výhodně jsou tento a jiné popsané prostředky chráněny před světlem.

Příklad 71

61-letý muž s poraněním zad, krku a paží si aplikoval směs připravenou postupem podle příkladu 7 na krk čtyřikrát denně a dosáhl významné úlevy. Aplikoval si stejnou směs na loket a dosáhl středně silné úlevy.

Příklad 72

Prostředek obsahující 7% antidepresiva a přibližně 10% myorelaxačního činidla se připraví rozpuštěním 3,15 g trimipraminu a 4,5 g guaifenesinu v mísící nádobě za použití 2,7 ml ethoxydiglykolu. Přidá se přibližně 9,9 ml sojového lecitinu a směs se důkladně promísí. Přidá se Pluronic F127 NF (20%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 45 ml a směs se promísí.

Příklad 73

Gel obsahující 30% NTHE se připraví z 36 g celecoxibu, 7,2 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (20%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 74

Gel obsahující přibližně 7% antidepresiva a přibližně 13% myorelaxačního činidla se připraví ze 14,4 g doxepinu, 31,2 g guaifenesinu, 12 ml ethoxydiglykolu, 52,8 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 240 ml.

Příklad 75

Gel obsahující 5% antiepileptika se připraví ze 6 g lamotriginu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 76

Gel obsahující 10% adrenergního agonisty se připraví ze 12 g rozdrceného tizanidinu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 77

Gel obsahující 10% myorelaxans se připraví ze 12 g rozdrceného metaxolonu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 78

Gel obsahující 10% myorelaxans se připraví ze 12 g

rozdrceného carisoprodu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 79

Gel obsahující 10% methokarbamolu se připraví ze 12 g rozdrceného methokarbamolu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 80

Gel obsahující 10% myorelaxans se připraví ze 12 g rozdrceného dantrolenu sodného, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 81

Gel obsahující 7% antiderpesiva, 10% myorelaxans se připraví ze 8,4 g rozdrceného doxepinu, 12 g chlorzoxazonu, 6 ml ethoxydiglykolu, 26,4 ml sojového lecitinu a Pluronic F127 NF (33%) v množství dostatečném pro dosažení celkového objemu 120 ml.

Příklad 82

Série pokusů na lidech se provedla za použití různých kombinací farmaceutických činidel. Výsledky jsou uvedeny na obr. 2.

Je uvedeno ohodnocení úlevy od bolesti, jak je popisováno

pacienty pro různé části těla na které se aplikovala medikace.
Škála použitá na obr. 2 je následující:

- 0 = bez efektu (žádný nebo nejistý účinek)
- 1 = mírný efekt (méně než 15% zmírnění bolesti)
- 1,5 = mírný-střední efekt (15-25% zmírnění bolesti)
- 2,0 = střední efekt (25-33% zmírnění bolesti)
- 2,5 = střední-silný efekt (33-45% zmírnění bolesti)
- 3,0 = silný efekt (45-60% zmírnění bolesti)
- 3,5 = silný-úplný efekt (60-80% zmírnění bolesti)
- 4,0 = úplný efekt (více než 80% zmírnění bolesti)

Pro každou část těla a pro procentuální složení každé medikace jsou uvedeny jednotlivá hodnocení stejně jako průměry, které jsou statistickými průměry hodnot podle měřítka uvedeného výše. Například, 3 pacientům byl podáván 5% doxepin na záda a průměrná hodnota úlevy od bolesti byla 2,333. Naopak, 13 pacientům byla aplikována 5%/10% kombinace doxepinu/guaifenesinu a jejich průměrná hodnota úlevy od bolesti byla 2,885. Také jsou uvedeny výsledky pro 7/10 a 10/10 prostředky obsahující doxepin/guaifenesin a průměr pro celý vzorek dox-guai ve všech kombinacích je uveden na konci části a je roven 2,722.

Zkratky použité na obr. 2 jsou následující:

Zkratky	Generické farmaceutické názvy
c-dox-gu	karbamazepin doxepin guaifenesin
c-gab-do	karbamazepin gabapentin doxepin
carb	karbamazepin
carb-ami	karbamazepin amitriptylin

carb-gab	karbamazepin gabapentin
dox	doxepin
dox-chl	doxepin chlorzoxazon
dox-guai	doxepin guaifenesin
g-dox-gu	gabapentin doxepin guaifenesin
gab-dox	gabapentin doxepin
k-ca-dox	ketoprofen karbamazepin doxepin
k-car-pi	ketoprofen karbamazepin piroxicam
k-dox-ch	ketoprofen doxepin chlorzoxazon
k-dox-gu	ketoprofen doxepin guaifenesin
k-dox-pi	ketoprofen doxepin piroxicam
k-g-do-g	ketoprofen gabapentin doxepin guaifenesin
k-gab	ketoprofen gabapentin
k-gab-ami	ketoprofen gabapentin amitriptylin
k-gab-do	ketoprofen gabapentin doxepin
k-gab-gu	ketoprofen gabapentin guaifenesin
k-gab-pi	ketoprofen gabapentin piroxicam
k-pi	ketoprofen piroxicam
la-li-gu	lamotrigin lidokain guaifenesin
lam-chl	lamotrigin chlorzoxazon
n-dox-ch	naproxen doxepin chlorzoxazon
naproxen	naproxen
tri-chl	trimipramin chlorzoxazon

Podle zde popsaných výsledků se zdá, že doxepin je účinný v léčbě bolesti při transdermálním podání a dále se zdá, že při uvedeném transdermálním podání je téměř bez nežádoucích vedlejších účinků.

Zdá se, že doxepin způsobuje přibližně třikrát lepší odpověď ve srovnání s alespoň některými zde popsanými farmaceutickými činidly, bez ohledu na to, zda jsou tato jiná

farmaceutická činidla podaná samostatně nebo v kombinaci. Doxepin se jeví výrazně účinnější než amitriptylin jako analgetikum při transdermálním podání, například při léčbě neuropatické bolesti. Zdá se, že toto platí bez ohledu na to, zda je doxepin podán jako jediné činidlo nebo v kombinaci s jinými farmaceutickými činidly, jak jsou zde popsána.

Zdá se, že karbamazepin má pozitivní účinky při léčbě bolesti, například neuropatické bolesti, alespoň u správně vybraných pacientů. Karbamazepin způsobuje u některých pacientů vyrážku, která vyžaduje přerušování jeho aplikace.

Tyto nežádoucí účinky jsou podobné účinkům zaznamenaným při orálním podávání karbamazepinu. Zdá se, že gabapentin nemá při transdermálním podání nežádoucí účinky. Ačkoliv se zdá, že někteří pacienti profitují z transdermálního podání kombinace ketoprofenu, gabapentinu a piroxicamu, jsou tyto pozitivní účinky relativně slabé ve srovnání s účinky doxepinu.

Guaifenesin se zdá být přínosem jako pomocná léčba bolestivých svalových spasmů. Pro zde popsanou populaci pacientů se zdá, že amitriptylin má omezený analgetický účinek při transdermálním podání. Zdá se, že kombinování gabapentinu s doxepinem může být dalším přínosem. Přidání guaifenesinu k doxepinu může být přínosem zejména tehdy, jsou-li přítomné svalové spasmy.

Z výsledků uvedených výše je jasné, že vynález poskytuje léčbu pro pacienty, u nichž je orální podávání suboptimální, jako jsou pacienti s gastrointestinálními nebo jinými vedlejšími účinky, pacienti se špatnou absorpcí orálně podávaných farmaceutických prostředků a/nebo pacienti, u kterých je žádoucí dlouhodobé podávání nebo relativně rychlé

podání nebo vyšší rychlost zvýšení plasmatických koncentrací. Předkládaný vynález poskytuje způsob pro podání terapeutických množství farmaceutických činidel, alespoň pro určitou populaci pacientů, v podstatě bez jakéhokoliv podráždění kůže, gastrointestinálních nebo jiných nežádoucích účinků spojených s orálním podáváním farmaceutických činidel, zejména psychofarmak, a klinickým účinkem srovnatelným nebo vyšším než je pozorován při orálním podání příslušných farmaceutických činidel. Z těchto důvodů jsou nejúčinnějšími medikacemi pro léčbu bolesti medikace popsané v příkladech 65, 67, 69 a 70.

Může být použito mnoho variací a modifikací předkládaného vynálezu. Předpokládá se, že plasmatické koncentrace mohou být zvýšeny provedením dvou nebo více transdermálních aplikací za den a/nebo aplikací transdermálních prostředků na dvě nebo více míst.

Alespoň v jednom případě se zdá, že aplikace Prozac gelového prostředku dvakrát denně zvyšuje plasmatickou koncentraci na přibližně dvojnásobek. Předpokládá se, že aplikace Prozac gelového prostředku na dvě místa dvakrát denně povede k dosažení terapeutických koncentrací přibližně 140-250 ng/ml. Alespoň částečně na základě výsledků popsaných pro fluoxetin se předpokládá, že olanzepin (prodáváný pod obchodním názvem Zyprexa) nebo směs fluoxetinu/olanzepinu v lecitinovém organogelu, bude použitelná.

Dalším typem psychotropní nebo psychofarmaceutické medikace, pro kterou může být použito transdermální podání, je aplikace psychostimulačních činidel. Jedním příkladem psychostimulačního činidla je Methylnfenidat (prodáváný pod obchodním názvem Ritalin), který se používá v léčbě poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (ADHD). Methylnfenidat má

trvání účinku obvykle 2-4 hodiny, což vyžaduje časté dávkování, které je zejména obtížné u dětí ve škole. Předpokládá se, že pomocí transdermálního podání bude možno dosáhnout prodloužení účinku na celý den, což vyloučí potřebu častého orálního podávání. Předpokládá se, že transdermální podání vyloučí také píky a poklesy plasmatické koncentrace, což umožní lepší klinické působení. Předpokládá se, že podobné výsledky budou získány také pro jiná farmaceutická činidla, jako je například dextroamfetamin (prodáváný pod obchodním názvem Dexedrin), u kterého budou výhody méně výrazné, protože existuje forma se řízeným uvolňováním, jejíž doba trvání účinku je obvykle 5-6 hodin. Jinou skupinou psychofarmak, pro které bude přínosné transdermální podání, jsou antipsychotika, jako jsou léky používané při léčbě schizofrenie.

Mezi provedení předkládaného vynálezu patří, například, použití u pacientů s deficitem střevní absorpce.

Odborníkům v oboru budou zřejmá mnohá rovnocenná provedení specifických provedení vynálezu, které jsou zde popsány. Taková rovnocenná provedení spadají do rozsahu následujících patentových nároků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:
(a) sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost
v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; a
(b) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální
podání sloučeniny obsahující amin.
2. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje činidlo
zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající
dvojfázovou rozpustnost.
3. Transdermální prostředek podle nároku 2
v y z n a č u j í c í s e t í m, že činidlem zvyšujícím
aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou
rozpustnost je myorelaxační činidlo.
4. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující
amin je antidepressivní sloučenina.
5. Transdermální prostředek podle nároku 4
v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepressivní
sloučeninou je tricyklická antidepressivní sloučenina.
6. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující
amin je doxepin.
7. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující

amin je trimipramin.

8. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující
amin je blokátor sodíkového kanálu.

9. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky
přijatelným nosičem je lecitinový organogel.

10. Transdermální prostředek podle nároku 3
v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxační činidlo je
vybráno ze skupiny zahrnující guaifenesin, chlorzoxazon,
dantrolen sodný, metaxalon, carisoprodol a jejich kombinace.

11. Transdermální prostředek podle nároku 10
v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxačním činidlem
je guaifenesin.

12. Transdermální prostředek podle nároku 3
v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxačním činidlem
je benzodiazepin.

13. Transdermální prostředek podle nároku 12
v y z n a č u j í c í s e t í m, že benzodiazepinem je
clozapin.

14. Transdermální prostředek podle nároku 12
v y z n a č u j í c í s e t í m, že benzodiazepinem je
diazepam.

15. Transdermální prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje

protizánětlivou sloučeninu.

16. Transdermální prostředek podle nároku 15

v y z n a č u j í c í s e t í m, že protizánětlivou sloučeninou je nesteroidní protizánětlivá sloučenina.

17. Transdermální prostředek podle nároku 16

v y z n a č u j í c í s e t í m, že nesteroidní protizánětlivá sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující celecoxib, etodolac, kyselinu mefanamovou, nabumeton, salsalat, naproxen, vioxx® a jejich kombinace.

18. Transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince;

(b) myorelaxační činidlo v množství účinném pro zvýšení aktivity sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost; a

(c) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin a myorelaxačního činidla.

19. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxační činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující guaifenesin, chlorzoxazon, dantrolen sodný, metaxalon, carisoprodol a jejich kombinace.

20. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxačním činidlem je guaifenesin.

21. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxační činidlo má

dvojfázovou rozpustnost.

22. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující amin je antidepresivní sloučenina.

23. Transdermální prostředek podle nároku 22

v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepresivní sloučeninou je tricyklická antidepresivní sloučenina.

24. Transdermální prostředek podle nároku 22

v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepresivní sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující doxepin, trimipramin a jejich kombinace.

25. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující amin je doxepin.

26. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující amin je blokátor sodíkového kanálu.

27. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelným nosičem je lecitinový organogel.

28. Transdermální prostředek podle nároku 18

v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje protizánětlivou sloučeninu.

29. Transdermální prostředek podle nároku 28

v y z n a č u j í c í s e t í m, že protizánětlivou

sloučeninou je nesteroidní protizánětlivá sloučenina.

30. Transdermální prostředek podle nároku 29

v y z n a č u j í c í s e t í m, že nesteroidní protizánětlivá sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující celecoxib, etodolac, kyselinu mefanamovou, nabumeton, salsalat, naproxen, viox® a jejich kombinace.

31. Transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) doxepin v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince;

(b) guaifenesin v množství účinném pro zvýšení aktivity doxepinu; a

(c) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání doxepinu a guaifenesinu.

32. Transdermální prostředek podle nároku 31

v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelným nosičem je lecitinový organogel.

33. Transdermální prostředek podle nároku 31

v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje protizánětlivou sloučeninu.

34. Způsob léčby bolesti u jedince v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kontaktování jedince s transdermálním prostředkem obsahujícím:

(a) sloučeninu obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost, v množství účinném pro léčbu bolesti u jedince; a

(b) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny obsahující amin.

35. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m,

že transdermální prostředek dále obsahuje činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost.

36. Způsob podle nároku 35 v y z n a č u j í c í s e t í m, že činidlem zvyšujícím aktivitu sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost je myorelaxační činidlo.

37. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující amin je antidepresivní sloučenina.

38. Způsob podle nároku 37 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepresivní sloučeninou je tricyklická antidepresivní sloučenina.

39. Způsob podle nároku 37 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepresivní sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující doxepin, trimipramin a jejich kombinace.

40. Způsob podle nároku 37 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antidepresivní sloučeninou je doxepin.

41. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obsahující amin je blokátor sodíkového kanálu.

42. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelným nosičem je lecitinový organogel.

43. Způsob podle nároku 36 v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxační činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující guaifenesin, chlorzoxazon, dantrolen sodný, metaxalon, carisoprodol a jejich kombinace.

44. Způsob podle nároku 43 v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxačním činidlem je guaifenesin.
45. Způsob podle nároku 36 v y z n a č u j í c í s e t í m, že myorelaxačním činidlem je benzodiazepin.
46. Způsob podle nároku 45 v y z n a č u j í c í s e t í m, že benzodiazepinem je clozapin.
47. Způsob podle nároku 45 v y z n a č u j í c í s e t í m, že benzodiazepinem je diazepam.
48. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m, že transdermální prostředek dále obsahuje protizánětlivou sloučeninu.
49. Způsob podle nároku 48, v y z n a č u j í c í s e t í m, že protizánětlivou sloučeninou je nesteroidní protizánětlivá sloučenina.
50. Způsob podle nároku 49 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nesteroidní protizánětlivá sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující celecoxib, etodolac, kyselinu mefanamovou, nabumeton, salsalat, naproxen, viox® a jejich kombinace.
51. Způsob pro výběr sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:
(a) transdermální podání sloučeniny obsahující amin mající dvojfázovou rozpustnost jedinci; a
(b) detekování toho, zda je bolest u jedince léčena, což umožní výběr sloučeniny vhodné pro léčbu bolesti u jedince.
52. Transdermální prostředek pro léčbu bolesti u jedince

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- (a) sloučeninu schopnou blokovat přenos signálu aferentními neurony v množství účinném pro blokování přenosu signálu aferentními neurony u jedince; a
- (b) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro transdermální podání sloučeniny.

53. Transdermální prostředek podle nároku 52

v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje činidlo zvyšující aktivitu sloučeniny vhodné pro blokování přenosu signálu aferentními neurony.

1/11

cpt 90862 Medication Management (cdw evr. 4-24-95)

Pacient:

Data:

Současná léčba: 1)
2)
3)
4)
5)
6)

Diagnosa: Osa 1:
Osa 2:

Osa 3:
GAF:

Subjektivně:

Objektivně: Vzhled

Mluva

Paměť

Chuť k jídlu

Plačtivost

Spánek

Nálada

Koncentrace

Podrážděnost

A/V halucinace

Aktivita

Hmotnost

Vedlejší účinky

Reakce příznaků deprese na medikaci:

Vynikající	Dobrá	Mírná	Špatná	N/A
------------	-------	-------	--------	-----

Reakce příznaků úzkosti na medikaci:

Vynikající	Dobrá	Mírná	Špatná	N/A
------------	-------	-------	--------	-----

Souběžná medikace:

Hodnocení:

Plán: 1) pokračovat v léčbě:

2) Změna dávkování:

3) Nová medikace:

4)

Provedená laboratorní vyšetření:

Další

19.03.01

2/11

Souhrnné hodnocení případů

	Cases					
	Zařazeno		Vyloučeno		Celkem	
	N	Percent	N	procent	N	procent
kotník * MEDS * prostředek	4	3.1%	127	96.9%	131	100.0%
paže * MEDS * prostředek	10	7.6%	121	92.4%	131	100.0%
záda * MEDS * prostředek	69	52.7%	62	47.3%	131	100.0%
loket * MEDS * prostředek	11	8.4%	120	91.6%	131	100.0%
hlava * MEDS * prostředek	131	100.0%	0	.0%	131	100.0%
koleno * MEDS * prostředek	19	14.5%	112	85.5%	131	100.0%
kyčel * MEDS * prostředek	15	11.5%	116	88.5%	131	100.0%
krk * MEDS * prostředek	28	21.4%	103	78.6%	131	100.0%
noha * MEDS * prostředek	13	9.9%	118	90.1%	131	100.0%
rameno * MEDS * prostředek	25	19.1%	106	80.9%	131	100.0%
zápěstí * MEDS * prostředek	26	19.8%	105	80.2%	131	100.0%
omezeno na prvních 150 případů						

				číslo případu		kotník	paže	P
c-dox-gu	prostředek	5/5/10	1	26	.	.		
			2	33	.	.		
			3	41	.	.		
			4	59	.	.		
			5	73	.	.		
			6	80	.	.		
			celkem	N				
			průměr					
		4/5/10	1	98	.	.		
			2	112	.	.		
celkem	N							
	průměr							

OBR. 2

3/11

			N		
		celkem	průměr		
			1	34	
c-gab-do	prostředek	5/5/5	celkem	N	
			průměr		
		celkem	N		
			průměr		
		4	1	5	
			celkem	N	
			průměr		
carb	prostředek	6	1	81	
			celkem	N	
			průměr		
			N		
			Mean		
		4/5	1	12	
			2	40	
			3	49	
			4	64	
carb-ami	prostředek		celkem	N	
			průměr		
		celkem	N		
			průměr		
		4/4	1	27	mírný střední
			2	35	
			3	126	střední
carb-gab	prostředek		celkem	N	2
			průměr		1.750
		celkem	N		2
			průměr		1.750
			1	4	střední
			2	13	
			3	15	

OBR. 2 (pokr.)

4/11

dox	prostředek	5	4	42	.	.
			5	46	.	žádný
			6	74	.	.
			7	95	střední	.
			8	116	.	.
			9	121	.	.
			10	128	.	střední
			celkem	N	1	3
				průměr	2.000	1.333
			celkem	N	1	3
dox-chl	prostředek	7/13	1	10	.	.
			celkem	N		
				Mean		
		5/10	1	21	.	.
			2	29	.	.
			3	30	.	.
			celkem	N		
				průměr		
		7/10	1	83	.	.
			celkem	N		
		celkem				
				průměr		
			1	7	.	.
			2	9	.	.
			3	14	.	.
			4	18	.	.
			5	20	.	.
			6	25	.	.
			7	36	.	.
			8	50	.	.

Obr. 2 (pokr.)

5/11

dox-guai	prostředek	5/10	9	58	.	.
			10	71	.	.
			11	76	.	.
			12	77	.	.
			13	90	.	.
			14	97	.	.
			15	101	.	.
			16	103	.	.
			17	108	.	.
			18	123	.	.
			19	131	.	.
			celkem	N		
				celkem		
		7/10	1	22	.	.
			2	47	.	.
			3	111	.	.
			celkem	N		
				průměr		
		10/10	1	23	.	.
			2	48	.	.
			3	53	.	.
			4	57	.	.
			5	67	.	.
			celkem	N		
				průměr		
		celkem	N			
			průměr			
		4/5/10	1	11	.	.
			celkem	N		
				průměr		
			1	1	.	.
			2	32	.	.
			3	39	.	.

Obr. 2 (pokr.)

6/11

MEDS	g-dox-gu	prostředek	5/5/10	4	44	.	.
				5	51	.	.
				6	54	.	.
				7	62	.	.
				8	72	.	.
				9	85	.	.
				10	87	.	.
				11	93	.	.
				12	119	.	.
				13	129	.	.
				celkem	N		
					průměr		
				celkem	N		
					průměr		
	gab-dox	prostředek	5/5	1	37	.	.
				2	65	.	.
				3	68	.	.
				celkem	N		
					průměr		
	k-ca-dox	prostředek	10/4/5	1	86	.	.
				celkem	N		
					průměr		
				celkem	N		
					průměr		
			10/6/3	1	43	.	.
				celkem	N		
					průměr		
				1	102	.	.

7/11

k-car-pi	prostředek	10/4/3	2	104		
			N			
			celkem			
			průměr			
		celkem	N			
			průměr			
k-dox-ch	prostředek	20/10/5	1	100		
			N			
			celkem			
			průměr			
		celkem	N			
			průměr			
k-dox-gu	prostředek	3/5/5	1	6		
			celkem N			
		20/5/10	1	63		
			N			
		celkem	průměr			
			N			
		průměr				
k-dox-pi	prostředek	10/4/3/5	1	122		
			N			
		celkem	průměr			
			N			
		průměr				
k-g-do-g	prostředek	10/4/5/10	1	17		
			N			
		celkem	průměr			
			N			
		průměr				
k-gab	prostředek	20/4	1	115	žádný	1
			N			
		celkem	průměr			.000
			N			1
		průměr				.000
			1	117		

Obr. 2 (pokr.)

8/11

k-gab-am	prostředek	20/5/5	N			
		celkem	průměr			
k-gab-do	prostředek	celkem	N			
			průměr			
		20/4/5	1	55		
			N			
			celkem	průměr		
		10/5/4	1	99	významný	
			N			
			celkem	průměr	3.000	
		10/5/5	1	113		
			N			
			celkem	průměr		
		20/5/5	1	118		
k-gab-gu	prostředek		N			
			celkem	průměr	3.000	
		20/4/4	1	94		
			N			
			celkem	průměr		
		20/5/5	1	105		
			N			
			celkem	průměr		
		celkem	N			
			průměr			
			1	2		
			2	8	významný	
			3	19		
			4	31		
			5	38		
			6	45	žádný	

Obr. 2 (pokr.)

9/11

k-gab-pi	prostředek	10/4/3	7	56	.	.
			8	78	.	.
			9	89	.	.
			10	109	.	.
			11	120	.	.
			12	124	.	.
			13	130	.	.
		celkem	N			2
			průměr			1.500
		10/4/1	1	16	.	.
			2	28	.	mírný
			3	52	.	.
			4	66	.	.
			5	69	.	.
			6	75	.	střední
			7	82	.	.
			8	84	.	.
			9	88	.	.
			10	91	.	.
			11	96	.	významný
			12	125	.	.
		celkem	N		2	1
			průměr		2.500	1.000
		10/1/3	1	114	.	.
		průměr N				
		celkem	N		2	3
			průměr		2.500	1.333
k-pi	prostředek	10/3	1	127	.	.
			N			
		celkem	průměr			
			N			
			průměr			
			1	110	.	.

10/11

la-li-gu	prostředek	5/5/10	celkem	N				
			průměr					
			celkem	N				
			průměr					
lam-chl	prostředek	7/10	1		3			střední významný
			celkem	N				1
			průměr					2.500
		10/10	1		24			.
			2		70			.
			3		106			.
			celkem	N				
			průměr					
		Total	N					1
			průměr					2.500
n-dox-ch	prostředek	30/5/5	1		79			.
			celkem	N				
			průměr					
		Total	N					
			průměr					
naproxen	prostředek	30	1		60			.
			celkem	N				
		Total	N					
tri-chl	prostředek	7/10	1		61			.
			celkem	N				
			průměr					
		7/13	1		92			.
			2		107			.
			celkem	N				
			průměr					
		celkem	N					
			průměr					

19.03.01

11/11

	celkem	N	průměr		4	10
					2.500	1.400

June 2 1999 N=131

a omezeno na prvních 150 případech

Obr. 2 (pokr.)