

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 105175 A
7(51) A 61 F 13/02

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105175

(22) Заявено на 24.01.2001

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 106684 (32) 29.06.98 (33) US
122903 05.03.99 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 30.11.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PHARMACEUTICALS APPLICATIONS
ASSOCIATES, L.L.C., YAKIMA, WA (US)

(72) Изобретател(и):

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

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US99/14653, 29.06.99

(87) № и дата на PCT публикация:
WO00/00120, 06.01.2000

(54) МЕТОДИ И ТРАНСДЕРМАЛНИ СЪСТАВИ ЗА ОБЛЕКЧАВАНЕ НА БОЛКА

(57) Методите и съставите имат трансдермално приложение. Съгласно едно изпълнение изобретението се отнася до методи и състави за трансдермално приложение на аминсъдържащо съединение, имащо бифазова разтворимост, и/или средство, което подобрява активността на посоченото съединение, например мускулен релаксант за облекчаване на болката.

53 претенции, 2 фигури

BG 105175 A

МЕТОДИ И ТРАНСДЕРМАЛНИ СЪСТАВИ ЗА ОБЛЕКЧАВАНЕ НА БОЛКА

Област на техниката

Изобретението се отнася до методи и състави за трансдермално приложение. По-конкретно изобретението се отнася до методи и състави за трансдермално приложение на амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, и/или средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост, например мускулен релаксант, за облекчаване на болка.

Предшестващо състояние на техниката

Смята се, че увреждането на соматичните нерви предизвиква соматична сензорна загуба. Такова увреждане може да бъде причинено от различни средства включително травма, заболявания като диабет, херпес зостер и рак в късна фаза, химиотерапия или при химическо поражение. Смята се, че неврологичната болка се затваря в кръг както анатомично, така и биохимично, след нервно увреждане. При много пациенти, страдащи от увреждане на соматичните сензорни нерви, негативни симптоми като скованост са свързани с позитивна сетивност, включваща един вид фалшиво усещане за болка. Това усещане може да стига от слаба дизестезия до измъчваща болка, правеща някои пациенти

нетрудоспособни, неспособни да ходят или да изпълняват ежедневните се дейности.

В миналото обикновено пациентите са лекувани чрез прилагане на аналгетици за облекчаване на болката. Голямото мнозинство от тези пациенти получават орално дози от тези средства. За нещастие при някои случаи даването през устата на такива средства е свързано с различни странични ефекти като увреждане на черния дроб, увреждане на бъбреците, стомашночревни странични ефекти, привикване, успокояване и/или увеличаване на телото, което не се понася добре от пациента. В други случаи лошото абсорбиране на оралните препарати води до получаване на по-ниски от лечебните нива в кръвната плазма. В много случаи средствата имат относително кратки периоди на полуживот в плазмата, което прави необходимо честото даване на лекарството. Най-общо приемането през устата включва забавя въздействието на аналгетика докато той се абсорбира чрез храносмилателната система преди да навлезе в кръвния поток. Много средства, които традиционно са прилагани орално или чрез инжектиране, се оказват неподходящи или с въздействие под оптималното за някои пациенти, когато са така приложени. Има много лекарства, които най-малко при част от пациентите не се понасят добре когато се прилагат орално (например такива, които причиняват нежелателни стомашночревни или други странични ефекти) и/или които дават нежелателно високи или ниски концентрации или забавени концентрации в целевите тъкани. При някои случаи дозировки, които са подходящи за орално приложение, тъй като се разпределят повече или по-малко равномерно в телото, са с много ниска концентрация в дадена област, например тъкан, за да се постигнат желаните резултати. Орално или инжекционно приложение може да доведе до много бавно или много бързо увеличаване на нивата в кръвната плазма, например може да изисква много време докато аналгетика се абсорбира в

храносмилателната система преди да навлезе в кръвния поток или може да даде „пик“ в кръвните плазмени нива, последвано от нежелателно ниско ниво, докато се предпочита едно по-постоянно ниво. Някои аналгетици са особено опасни когато се прилагат орално, тъй като допринасят за увреждане на бъбреците или черния дроб.

Известни са и други форми за прилагане на фармацевтичните средства, всяка от които си има своите недостатъци. Парентералното приложение (т.е. венозно или мускулно инжектиране) е неудобно и скъпоструващо и рядко се използва извън болниците. Инхалирането се счита за несъвместимо с много аналгетични средства, използвани напоследък. Поради това има нужда от аналгетична отдаваща система, която осигурява ефективни и приемливи нива и която избягва или намалява нежеланите ефекти като чернодробно увреждане или стомашночревни странични действия.

Техническа същност на изобретението

Изобретението осигурява трансдермален състав за лечение на болка в пациент, особено човек. Трансдермалният състав за лечение на болка в пациент включва амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост в количество, което е ефективно за лечение на болка в пациент, и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение, например лецитинов органогелен носител. Съгласно предпочитано изпълнение, трансдермалния състав освен това включва средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, например мускулен релаксант, като гуаифенезин, хлорзоксон, дантролен натрий, метаксолон, карилопродол и комбинации от тях. С предпочитание, средството, което подобрява активността на амин съдържащото съединение с бифазова

разтворимост, например мускулния релаксant, също да има бифазова разтворимост.

Съгласно едно изпълнение на изобретението, амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, е антидепресивно съединение като трициклено антидепресивно съединение, например доксепин или тримипрамин.

Съгласно друго изпълнение на изобретението, амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, е натриев канален блокер, протиепилептично съединение или протиеонвулсивно съединение.

Друго изпълнение на изобретението се отнася до трансдермален състав, който включва амин съдържащо съединение, описано тук, и протиевъзпалително съединение, като нестероидно протиевъзпалително съединение, например целекоксиб, етодолак, мефанаминова киселина, набуметон, салсалат, напроксен, viox® и комбинации от тях. Такъв състав може да включва освен това и средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, например мускулен релаксant като гуаифенезин.

Съгласно друг аспект, изобретението се отнася до трансдермален състав за лечение на болка в пациент, включващ амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост в ефективно за лечение на болка количество в пациент; мускулен релаксant в количество ефективно за подобряване активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост и на мускулния релаксant.

Съгласно още един аспект, изобретението освен това се отнася до трансдермален състав за лечение на болка в пациент, включващ доксепин в количество ефективно за лечение на болка в пациент;

гуаифенезин в количество ефективно за подобряване на активността на доксепин и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на доксепин и гуаифенезин.

Друг аспект на изобретението са методи за лечение на болка в пациент, при които пациента контактува с трансдермален състав, включващ амин съдържащо съединение, притежаващо двуфазова разтворимост, в ефективно количество за лечение на болка в пациент и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение с което се лекува болката в пациента. Съгласно предпочитано изпълнение трансдермалният състав се прилага към кожата на пациента.

Друг аспект на изобретението се отнася до метод за подбиране на съединение, подходящо за лечение на болка в пациент. Методът включва трансдермално приложение на амин съдържащо съединение, притежаващо двуфазова разтворимост, към пациент и определяне дали болката се лекува и с това да се подбере подходящо съединение за лечение на болката. Съгласно предпочитано изпълнение, методът може освен това да включва моделиране на съединението при използване на компютърно устройство с програма за трипространствено химическо структурно моделиране и определяне дали трипространствената химическа структура на съединението притежава достатъчни характеристики за да е приложимо като натриев канален блокатор и при това се подбира подходящо съединение за лечение на болка в пациента.

Съгласно друг аспект изобретението се отнася до трансдермален състав, подходящ за предаване през кожата, който включва лечебно ефективно количество от фармацевтично съединение (например серотонинов специфичен поемащ инхибитор, стабилизиращо настоеението съединение, допаминово съединение, съединение подходящо за лекуване на нарушена концентрация на вниманието и хиперактивност, съединение подходящо за лечение на хипертония и

акатизия, аналгетично съединение или съединение, използвано за лечението на импотентност) и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално пренасяне на фармацевтичното съединение, например лецитинов органогелен носител.

Съгласно още един аспект, изобретението се отнася до трансдермален състав за лечение на болка в пациент, който включва съединение, способно да блокира аферентна невронна трансмисия, в количество ефективно да блокира аферентната невронна трансмисия в пациента и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално предаване на съединението.

Други характеристики и предимства на изобретението ще станат очевидни от подробното описание и претенциите.

Кратко описание на фигурите:

Фигура 1 е формата, която се използва за оценяване изпълнението на изобретението.

Фигура 2 е таблица, даваща резултатите от клиничните изпитания, при използване съставите от изобретението.

Изобретението осигурява трансдермален състав, подходящ за лечение на болка в пациент. Трансдермалният състав включва амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост в количество, което е ефективно за лечение на болка в пациент и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на съдържащото амин съединение с бифазова разтворимост.

Както се използва тук терминът „пациент“ включва бозайник като човек, кон, свиня, крава, мишка, плъх, заяк или коза. Съгласно предпочитано изпълнение пациента е човек.

Използваният тук термин „болка“ е осъзнато усещане и включва телесно чувство предизвикано от вреден химикал, механичен или топлинен причинител в пациент, например в бозайник като човек. Терминът „болка“ включва хронична болка като болка в долните части

на гърба, болка от артрит, например остеоартрит, ставна болка, например болка в коляното или карпален тунелен синдром; миофациална болка и невропатична болка. Терминът „болка“ освен това включва остри болки като например такива свързани с мускулни напрежения и дисторзии; зъбна болка; главоболие; болка свързана с хирургическа намеса или болка свързана с различни форми на увреждане на тъкани, например възпаление, инфекция и исхемия.

Използваният тук термин „амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост“ включва съединения, притежаващи най-малко една аминогрупа и притежаващи достатъчна липидна разтворимост (например разтворимост в полярни разтворители като етанол, етоксидиглицерол, етоксидигликол, хлороформ, бензен и подобни) така че съединението да преминава през *stratum corneum* и да има достатъчна водна разтворимост за да бъде активно във водната среда на кожата и на лежащите под нея тъкани.

Трансдермалните състави от изобретението включват амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, в ефективно количество за лечение на болка в пациент.

Използваните термини „ефективно количество за лечение на болка в пациент“ и „ефективно количество“ са тук взаимнозаменяеми и включват ефективно количество в дози и за периоди от време, необходими за постигане на желания резултат, например достатъчни за лекуване на болка в пациент. Ефективно количество от амин съдържащо съединение или фармацевтично съединение, съгласно определението тук, може да варира съобразно фактори като състояние на заболяването, възрастта и теглото на пациента и способността на амин съдържащото съединение или на фармацевтичното съединение да предизвика желаната реакция в пациента. Режимите на дозиране могат да се нагласяват за да осигурят оптимална лечебна реакция. Ефективно количество е също така това, при което каквито и да са токсични или

вредни ефекти на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, или на фармацевтичното съединение са надминати от лечебните благоприятни ефекти.

Трансдермалният състав от изобретението може освен това да включва средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост. Както се използва тук „средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост“ включва средство, което подобрява фармакологичната активност на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост (например способността му да лекува болка) или подобрява трансдермалното отдаване на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост (например способността му да премине през *stratum corneum*) или подобрява и двете фармакологичната активност и трансдермалното отдаване на амин съдържащото съединение. Примери на средства, които подобряват активността на амин съдържащото съединение с бифазова разтворимост включват мускулни релаксанти, описани по-подробно по-долу.

Използваният тук термин „трансдермален“ състав включва състави, способни да преминават през *stratum corneum* на пациент. Освен това термина трансдермален включва състави, способни да преминат през епидермиса на пациент, състави способни да преминат през дермиса на пациент и състави способни да преминат през хиподермиса на пациент. Съгласно предпочитано изпълнение терминът трансдермален включва състави способни да преминат през кожата на пациент и да достигнат до лежащите под нея тъкани и органи.

Използваният тук термин „трансдермално отдаване“ включва отдаване на, примерно, съединение през *stratum corneum* на пациент. Освен това терминът трансдермално отдаване включва отдаване на, примерно, съединение през епидермиса на пациент, отдаване например

на съединение през дермиса на пациент и отдаване например на съединение през хиподермиса на пациент. Съгласно предпочитано изпълнение терминът отдаване включва например отдаване на съединение през кожата на пациент към подлежащите под нея тъкани и органи.

Изобретението освен това се отнася до трансдермален състав за лечение на болка в пациент, който включва съединение, способно да блокира аферентна невронна трансмисия, в количество ефективно да блокира аферентната невронна трансмисия в пациент и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на съединението.

Използваният тук термин „съединение, способно да блокира аферентната невронна трансмисия“ включва съединение, което е в състояние да блокира способността на аферентен неврон, т.е. сензорен неврон, да пренесе импулс към централната нервна система.

В следващите подразделения са описани подробно различни аспекти на изобретението.

Амин съдържащи съединения, притежаващи бифазова
разтворимост

Амин съдържащи съединения, притежаващи бифазова
разтворимост, използвани в трансдермалния състав на изобретението, включват антидепресивни съединения, противоепилептични съединения, противоконвулсивни съединения и натриеви канални блокери. Използваният тук термин „антидепресивни съединения“ включва съединения, които са способни да облекчат симптомите на депресия. Примери на антидепресивни съединения са всички трициклени антидепресанти (например амитриптилин, дотиепин или лофепрамин), бупропион (продаван под търговското наименование Wellbutrin), ребоксетин (продаван под търговското наименование Edronax), нефазодон (продаван под търговското наименование Serzone) и

тразодон (продаван под търговското наименование Desyrel). Антидепресивни съединения са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996, чието съдържание е включено тук реферативно.

Съгласно едно изпълнение на изобретението антидепресивните съединения от изобретението съдържат трицикленна част. Поради това, съгласно предпочитано изпълнение, трансдермалният състав от изобретението включва трициклени антидепресивни съединения. Примерни трициклени антидепресанти са адиназолам, амитриптилиноксид, амоксапин, кломипрамин, демексиптилин, диметакрин, дотиепин, доксепин, имипрамин N-оксид, иприндол, лофепрамин, мелитрацен, метапрамин, ноксиптилин, пизотилин, пропизепин, хинупрамин, тианептин и тримипрамин. Особено предпочитан трициклен антидепресант за използване в състава от изобретението е доксепин.

Трициклени антидепресивни съединения са описани в примерно „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно.

За предпочитане трицикленото антидепресивно съединение е избрано от групата състояща се от доксепин, тримипрамин, други трицикли с бифазова разтворимост и комбинация от тях. Когато се комбинират с други съединения, като средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, например мускулен релаксант и/или противовъзпалително съединение, например нестероидно противовъзпалително, както е описано по-долу, трицикления антидепресант с предпочитание представлява от около 1 тегловен % (т. %) до около 30 т. % от общото количество на лекарството, по-добре от около 3 т. % до около 15 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 13 т. %.

Амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост, използвани в трансдермалния състав на изобретението, освен това включват антиепилептични съединения. Използваният тук термин „антиепилептични съединения“ включва способни да облекчават симптомите на епилепсия съединения. Примерни антиепилептични съединения използвани като съединения в изобретението са ламотригин, фелбамат и карбамазепин. С предпочитание антиепилептичното съединение е избрано от групата състояща се от ламотригин, фелбамат, карбамазепин и комбинации от тях. Когато се комбинира с другите съединения като средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, например мускулен релаксант и/или противовъзпалително съединение, например нестероидно противовъзпалително съединение, както е описано по-долу, антиепилептичното съединение представлява от около 1 т. % до около 30 т. % от общото количество на лекарството, по-добре от около 3 т.% до около 20 т. % и най-добре от около 5 т.% до около 15 т. %. Антиепилептични съединения са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996 и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно.

Съгласно друг аспект на изобретението, амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост от настоящето изобретение, включват противоконвулсивни съединения. Използваният тук термин „противоконвулсивно съединение“ включва съединения, способни да облекчат симптомите на конвулсия, т.е. силни неволни тетанични контракции на цялостна група мускули. Примерни противоконвулсивни съединения, които могат да се използват в състава от изобретението включват фелбамат, ламотригин и карбамазепин. За предпочитане противоконвулсното съединение е избрано от група

състояща се от фелбамат, ламотригин и комбинация от тях. Когато се комбинира с други съединения, като средство което подобрява активността на амин съдържащо съединение, например мускулен релаксant и/или противовъзпалително съединение, например нестероидно противовъзпалително съединение, както е казано по-горе, противоконвулсивното съединение представлява от около 1 т. % до около 30 т. % от общото количество на лекарството, по-добре от около 3 т. % до около 20 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 15 т. %. Противоконвулсивни средства са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996 и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно.

Съгласно друг аспект на изобретението, амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост от настоящето изобретение, включват адренергични агонистни съединения. С предпочитание адренергичното агонистно съединение е тизанидин. Когато се комбинира с други съединения, като мускулен релаксant и/или нестероидно противовъзпалително съединение, описано по-долу, адренергичното агонистно съединение представлява от около 1 т. % до около 30 т. % от общото количество на лекарството, по-добре от около 3 т. % до около 20 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 15 т. %. Адренергични агонистни съединения са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996 и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно.

Амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост, използвани в трансдермалните състави от изобретението, освен това включват натриеви канални блокери.

Използваният тук термин „натриев канален блокер“ включва съединения, които са способни да блокират активността на натриевия канал. Примери на натриеви канални блокери са тетродоксин, флекаинид, дизопирамид и терфенадин. Натриеви канални блокери са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996 и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Churchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно.

Когато са увредени нерви, например при травма, при заболяване като диабет, херпес зостер или рак в късна фаза или чрез химическо поражения (например като неблагоприятна последица от средства включващи фалшиви-нуклеозидни анти-HIV лекарства), нервната болка се затваря по веригата анатомично и/или биохимично. Така след увреждане се образуват нови натриеви канали, за които се счита, че образуват базата за развиване на хронична болка. По подобен начин в дорзалните коренови ганглии могат да се развият регионални синдроми на болка. Всеки път когато един от тези натриеви канали се деполяризира, възниква нервен импулс. Тъй като има толкова много натриеви канали, може да има постоянна каскада от нервни импулси, причиняващи алодиния, усещане за парене и/или дизестезия. Смята се, че някои хронични болки могат да се провеждат чрез натриеви канали в нервни клетки. Така се счита, че амин съдържащи съединения, притежаващи бифазова разтворимост, които могат да блокират натриевите канали, могат също така да се използват в трансдермалните състави от изобретението.

Съгласно един аспект на изобретението, аминоксидната група в амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост от настоящето изобретение, могат да функционират подобно на натриев йон при влизането в натриевия канал на нервната клетъчна мембрана. Една неполярна група, която с предпочитание присъства в амин

съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост от настоящето изобретение, може да взаимодейства с нервната клетъчна мембрана, може би чрез Ван дер Валсови сили. В такива случаи се смята, че присъствието на неполярна част възпрепятства или инхибира цялостното поемане на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, през нервната клетъчна мембрана. Смята се, че едно или повече от тези взаимодействия предпазва или намалява количеството и/или скоростта на деполяризиране и на йонообмена, участващи в провеждане на стимулите, с което се намалява усещането на болка.

Количеството на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, полезно при облекчаване на болка трансдермално, може да се определи по известни на специалистите от областта методи, и обикновено е в границите от около 1 мг до около 300 мг за пациент за доза, за предпочитане от около 5 мг до около 100 мг за пациент за доза и по-добре от около 10 мг до около 50 мг за пациент за доза в зависимост от различни фактори, включително от използваното конкретно амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, дали областта на трансдермално приложение е мястото на действие както и предвидения размер на мястото на действие. Съгласно предпочитано изпълнение, количеството на амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, използвано при облекчаване на болка трансдермално е 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг, 150 мг, 250 мг или 300 мг за пациент за доза.

Мускулни релаксанти

Трансдермалните състави от изобретението могат да включват също така и мускулен релаксант. Използваният тук термин „мускулен релаксант“ включва съединения, които улесняват или подобряват релаксацията на мускулите (например предизвикват отпускане на

мускултия спазъм) и така улесняват или подобряват трансдермалното отдаване на трансдермалния състав от изобретението. Примерни мускулни релаксанти са както скелетните мускулни релаксанти, така и гладкомускулните релаксанти като антихолинергици, антиспазмотици, бронходилататори и вазодилататори. Мускулни реласканти са описани например в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996, pp. THER-1 to THER-28, и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно. С предпочитание мускулния релаксант е избран от групата състояща се от гуаифенезин, бензодиазепини (например клозапир или диазопам), хлорзоксазон, дантролен натрий, метаксалон, каризопродол и други мускулни релаксанти, притежаващи бифазова разтворимост, и комбинации от такива. С предпочитание мускулният релаксант се подбира от групата състояща се от гуаифенезин, хлорзоксазон и комбинации от тях. Предпочитан мускулен релаксант за използване в комбинацията от изобретението е гуаифенезин.

Предпочита се мускулният релаксант да има бифазова разтворимост. Също така се предпочита той, когато присъства във фармацевтичния състав, да е в количество от около 1 т. % до около 30 т. % от общото количество на лекарството, по-добре от около 3 т. % до около 20 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 15 т. %.

Противовъзпалителни съединения

Трансдермалният състав от изобретението също така включва противовъзпалително съединение. Използваният тук термин „противовъзпалително съединение“ включва съединение, което е способно за намали клетъчната миграция, предизвикана от исхемични и свързани с травма причинители и поради това да намалява образуването на оток и с което да осигури облекчаване на болката. За предпочитане е то да е нестероидно противовъзпалително съединение

(т.е. NTHE) включително кетопрофен. Противовъзпалителни съединения, например NTHE, са описани в 1998 SIGMA каталог и „The Merck Index“, 12th Ed., Budavari et al., eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1996, pp. THER-1 to THER-28, и в „Guide to Clinical Neurology“ by J. P. Mohr et al., (Chirchill Livingstone, 1995), чието съдържание е включено тук реферативно. С предпочитание NTHE е избрано от групата състояща се от целекоксиб, етодолак, мефанаминова киселина, набуметон, салсалат, напроксен, Vioxx®, COX-2 NTHEs, притежаващи бифазова разтворимост, и комбинация от тях.

По-предпочитано е NTHE да е избрано от групата състояща се от целекоксиб, етодолак, напроксен, COX-2 NTHEs, притежаващи бифазова разтворимост, и комбинация от тях. Когато NTHE присъства в трансдермалния състав, то е в количество около 1 т. % до около 30 т. % от общото количество на препарата, по-добре от около 3 т. % до около 30 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 30 т. %.

Дозировки

Концентрацията, както и количеството на амин съдържащите съединения с бифазова разтворимост, средствата, които подобряват активността на амин съдържащите съединения, например мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения, могат независимо да варират с оглед да се постигне желаните ефект. Например по-високи концентрации от амин съдържащите съединения с бифазова разтворимост, мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения в дозиращата форма с намален вискозитет могат да имат аналгетичен ефект, който настъпва бързо и е краткотраен. Високи концентрации от амин съдържащите съединения с бифазова разтворимост, мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения в дозиращата форма с увеличен вискозитет могат да имат силен аналгетичен ефект, който настъпва бързо и е продължителен по трайност. Ниски концентрации от амин съдържащи съединения с

бифазова разтворимост, мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения в дозиращата форма с намален вискозитет могат да имат умерено аналгетично действие с по-бавно настъпване на действието и кратка продължителност на същото. Ниски концентрации от амин съдържащи съединения с бифазова разтворимост, мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения в дозиращата форма с повишен вискозитет могат да имат умерено аналгетично действие с по-бавно настъпване на действието и по-продължително действие на същото. Възможността на се варира концентрацията на амин съдържащите съединения с бифазова разтворимост, на мускулните релаксанти и на противовъзпалителните съединения от много ниска до много висока по отношение на общия състав, комбинирано със способността да се покриват с тънко (около 0.1 мм) или дебело (около 0.5 мм) покритие дава възможност на ползвателя на изобретението да варира дозировката на системата според нуждата от конкретното ниво на болка и анатомичното място, представляващо интерес. Трябва обаче да се подразбира, че настъпването по време, както и продължителността на аналгетичния ефект на трансдермалния състав от изобретението ще варира от пациент до пациент, както и по отношение на мястото на приложение и свойствата на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, от мускулните релаксанти и от противовъзпалителните съединения.

Най-общо концентрацията на амин съдържащите съединения с бифазова разтворимост, на мускулните релаксанти и противовъзпалителните съединения може да варира в граници от около 1 т. % до около 30 т. % от общия състав, за предпочитане от около 3 т. % до около 20 т. % и най-добре от около 5 т. % до около 15 т. %.

Фармацевтично приемливи носители

Трансдермалните състави от изобретението също така включват фармацевтично приемлив носител, който е способен за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост. Както се използва тук, терминът „фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване“ включва носител, способен да отдава амин съдържащо съединение трансдермално, съгласно дефиницията по-горе. Подходящи носители за трансдермално отдаване на фармацевтични средства са описани в U. S. патент No 5 446 070, чието съдържание е включено тук реферативно. Накратко, фармацевтично приемливи носители от изобретението включват всички подходящи финитни (т.е. твърди) или нефинитни (т.е. нетвърди, като течни или полутечни) носители, включващи течни, полутечни или твърди носители като биоадхезиви. Така амин съдържащите съединения, притежаващи бифазова разтворимост, могат да се смесят с фармацевтично приемлив носител като крем, гел, емулсия, лосион, мазило, паста, пластир, мехлем, спрей разтвор или всякакъв друг „нефинитен“ носител известен в областта на фармацевтичното отдаване. Например базата на не-финитен носител може да бъде липид, включително фосфолипиди като лецитин, мастни масла, ланолин, вазелин, парафини, гликоли, висши мастни киселини и висши алкохоли.

Терминът „биоадхезив“ използван тук, включва адхезиви, които прикрепят към биологична повърхност като кожа или лигавична тъкан. За предпочитане биоадхезива от изобретението да е замозалепващ се и той да се прикрепя към представляващото интерес място без да има нужда от подсилване на прикрепването чрез друг адхезив. Подходящи биоадхезиви са природни или синтетични полизахариди като целулозни производни, включително метилцелулоза, целулозен ацетат, карбоксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза и подобни; пектин; смес от сулфатирана захароза и алуминиев хидроксид; хидрофилни

полизахаридни смоли, включващи естествени растителни ексудати, например карая смола, гатти смола, трагакантна смола, ксантанова гума, йараия смола и подобни; смоли от семена включително гуарова смола, смола от семената на локуст, на псилиум и подобни; лецитини като соев лецитин. В допълнение на горните съставки, съставите от изобретението могат също да включват и други съставки като различни фармацевтично приемливи добавки, достъпни за специалистите от областта. Тези добавки включват свързващи вещества, стабилизатори, консерванти, ароматизатори, есенции и пигменти.

Съгласно друго изпълнение фармацевтично приемливия носител на изобретението включва *van rep* крем (цетилов алкохол, стеарилов алкохол, стеаринова киселина, глицерол моностеарат, изопропил миристат, соев лецитин, ВНТ алкохол 95 %, симетикон, натриев хидроксиден 30 %-ен разтвор, полиоксил стеарат, едетат двунатриев 5 %, пречистена вода, уреа).

Други фармацевтични съединения

Съгласно друг аспект изобретението се отнася до трансдермален състав, подходящ за трансдермално отдаване, който включва лечебноефективно количество от фармацевтично съединение (например серотонин специфичен поемащ инхибитор, стабилизиращо настроението съединение, допаминово съединение, съединение, подходящо за лечение на нарушена концентрация на вниманието и хиперактивност, съединение подходящо за лекуване на хипертония и акатизия, аналгетично съединение или съединение, използвано за лечение на импотентност) и фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на фармацевтичното съединение.

Използваният тук термин „фармацевтично съединение“ включва съединения, подходящи за лечение на целево състояние и способни да се отдават в активна форма *in vivo*. Примери на фармацевтични съединения са лекарства, ензими, химически съединения, комбинации от

химически съединения, биологически макромолекули и тяхни аналози. Примери на фармацевтични съединения са описани подробно по-долу.

Съгласно едно изпълнение на изобретението, фармацевтичното съединение е серотонин специфичен поемащ инхибитор (SSRI). SSRI обикновено се предписват на пациенти с диагнози като нарушения в настроението, някои форми на страхови смущения (особено панически смущения), маниакални натрапчиви смущения, някои форми на нарушения в менопауза и нарушения на храненето (по-специално *bulimia nervosa*). Примери на такива SSRI са сертралин (продаван под търговското наименование Zoloft), пароксетин (продаван под търговско наименование Paxil), флуоксетин (продаван под търговското наименование Prozac), венлафаксин (продаван под търговското наименование Effexor) и флувоксамин (продаван под търговското наименование Luvox).

Съгласно друго изпълнение на изобретението фармацевтичното съединение е стабилизиращо настроението лекарство като карбамазепин (продавано под търговското наименование Tegretol) и валпроена киселина (продавана под търговско наименование Depakote). Тези средства често се използват в психиатричната практика или като подсилващи лекарства (за да направят антидепресантите по-ефективни) или като антиманиакални лекарства при лечението на биполарни смущения в настроението. Стабилизиращи настроението лекарства се използват също така в неврологичната практика за лечение на нарушения свързани с припадъци и за лечение на някои свързани с болка нарушения.

Съгласно друго изпълнение на изобретението, фармацевтичното съединение се използва за лечение на дефицитни по отношение на концентрация и хиперактивни заболявания (ADHD), едно такова примерно съединение е пермолин, продавано под търговското наименование Cylert. Пермолин е лекарство, което се използва за

лечение на дефицитни по отношение на концентрация и хиперактивни нарушения при деца и възрастни. То практически е неразтворимо във вода, но се разтваря в етиленгликол и липиди, което го прави пригодно за трансдермално приложение.

Съгласно друго изпълнение на изобретението, фармацевтичното съединение е допаминово съединение, използвано за лечение на Паркинсоновата болест, примери на такова средство е перголид, продаван под търговското наименование Pergmax и бромокриптин мезилат, продаван под търговското наименование Parlodel.

Съгласно друго изпълнение на изобретението фармацевтичното съединение, използвано за лечение на хипертония и акатизия, е примерно пропраналол, продавано под търговското наименование Inderal.

Съгласно още едно изпълнение на изобретението, фармацевтичното съединение се използва за лечение на импотенция като силденафил, продавано под търговското наименование Viagra. Смята се, че трансдермалното приложение на силденафил може да е от полза най-малко за някои пациенти, в сравнение с орално приложение, за което бе намерено, че при някои пациенти, то е свързано със стомашночревни странични ефекти.

Методи за получаване на трансдермалните състави

Друго изпълнение на изобретението е метод за получаване на гореописаните трансдермални състави чрез смесване на лечебноефективно количество от амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, оптимално средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, например мускулен релаксант и оптимално противовъзпалително съединение с носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение.

Съгласно едно изпълнение на изобретението трансдермалният състав се получава чрез диспергиране или разтваряне на стрити таблетки, капсули или друг препарат(и) от амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, мускулните релаксанти и противвъзпалителните съединения, които са предназначени за орално приемане, в гел, образуван от соев лецитин и изопропил палмитат или изопропил миристат, алкохол или етокси дигликол. Съгласно друго изпълнение на изобретението се използва Pluronic гел, образуван от Pluronic като Pluronic F 127, калиев сорбат и вода.

Съгласно по-специално изпълнение на изобретението за лечение на болка се прилага състав включващ комбинация от доксепин с гуаифенезин. Смята се, че трансдермалното приложение на такава комбинация може да има предимства, поне за някои пациенти, в сравнение с оралното ѝ прилагане, поради това, че могат да се получат по-високи локални фармацевтични концентрации на мястото (местата) примерно на увреждане в резултат на което се постига подобрена лечебна реакция без системните странични ефекти като увеличаване на теллото, сънливост, стомашночревни дразнения и/или други известни странични ефекти на тези лекарства.

Методи на използване

Съгласно едно изпълнение изобретението предвижда методи за лечение на болка в пациент при който пациента се поставя в контакт с трансдермален състав включващ амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост в количество ефективно за лечението на болка в пациента; фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение за лечение на болка в пациента. Съгласно предпочитано изпълнение трансдермалният състав се прилага към кожата на пациента колкото често е необходимо за облекчаване на болката. Например трансдермалният състав може да се прилага ежедневно, на седмица, на

месец, на година или в продължение на време, достатъчно за облекчаване на болката.

Подробни примери на препаратите са дадени по-долу заедно с резултатите, получени при трансдермалното прилагане при пациенти - хора. С предпочитание към кожата се прилага гелобразна формулировка на мястото или местата с болка. Оценяването на пациентите може да се извърши посредством формуляр за оценка, например попълван с честота най-малко веднаж седмично. Оценяването на пациентите става за настоящите симптоми, както и за странични ефекти от понастоящем прилагани лекарства. Това дава възможност да се отбележат промените на база случващото се.

Съставите от изобретението могат да се прилагат от самите пациенти върху кожата под формата на гел като дозите се определят от тях или да се осъществява чрез нанасяне на трансдермален състав в предварително премерени дози, с предпочитание във връзка с адхезив или друго покритие или лепенка, така че дозировката може да се приложи например чрез поставяне на лепенката върху кожата на пациента. Въпреки че изпълнението на изобретението е описано при поставяне на фармацевтичен гел върху ръката на пациент, може да се използва и друго място за прилагането му. Тъй като в зависимост от формулировката скоростта или продължителността на трансдермално отдаване могат да варират като функция от мястото на поставяне върху кожата, съгласно едно изпълнение мястото върху кожата, към което се поставя лекарството е така подбрано, че относително да увеличава или забавя отлагането, скоростта, продължителността или скоростта на отдаване на лекарството, било по отношение на конкретна тъкан или системно.

Например, когато се желае бързо повишаване на нивата в кръвния серум, тогава се подбира място което повишава скоростта на отдаване, като зад ухото. Когато се желае увеличаване на дозата на

отдаване локално, тогава трансдермалната формулировка може да се постави в съседство с мястото, което ще се лекува. Могат да се използват мембрани или матрици, като полимерна матрица за ограничаване и контролиране на скоростите на отдаване. В допълнение към трансдермалния гел или лепенка, отдаването на трансдермалната или аерозолна формулировка може да се постигне например чрез прилагане като носови капки, капки за уши, очи и/или супозитории.

Съгласно едно изпълнение, лекарствата диспергирани в трансдермалната гелобразна форма ще са разпределени в единични дози, като блистерни опаковки. Гелът ще се изстиска от блистерната опаковка и ще се втрие на мястото на приложение. Дозировката ще се нагласи чрез вариране на броя на приложените единични дози. Това ще осигури точно дозиране и ще избегне замърсяването на гела.

Методи за подбиране на съединение, подходящо за лечение на болка

Съгласно друг аспект, изобретението се отнася до метод за подбиране на съединение, подходящо за лечение на болка в пациент. Методът включва трансдермално приложение на амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, към пациент и определяне дали болката се лекува в пациента и с това подбиране на подходящо съединение за лекуване на болка в пациент. Съгласно предпочитано изпълнение методът може освен това да включва моделиране на съединение при използване на компютър, снабден с трипространствена химическа моделираща структурата програма (например Molecules -3D Professional Edition, version 2.60, copyright 1991 - 1998, Molecular Arts Corp., 1994 - 1998 WCB/McGraw Hill); и определяне дали трипространствената химическа структура на съединението притежава достатъчни характеристики за да е полезно като натриев канален блокер, като при това се подбира съединение, което е подходящо за лечение на болка в пациента.

Ефективността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост за лечение на болка може да се изпита *in vitro* или *in vivo*. За изпитването на такива съединения може да се използва животински модел за болка, например като описания от Kral M. G. et al., (1999), Pain 81 (1-2): 15 - 24.

Изобретението се илюстрира със следващите примери, които не бива да се приемат като ограничаващи. Съдържанието на всички публикации и патенти, цитирани в описанието, както и фигурите са включени тук реферативно.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Сто грама соев лецитин (гранулиран) и 0.66 г сорбинова киселина (NF-FCC прахообразна) се диспергират в 100 г (117 мл) изопропил палмитат NF и се оставят една нощ да престоят. Образуват се приблизително 220 мл лецитин-изопропил палмитат под формата на течност с консистенция на сироп.

Пример 2

Сто грама соев лецитин (гранулиран) и 0.66 г сорбинова киселина (NF-FCC прахообразна) се диспергират в 100 г (117 мл) изопропил миристат NF и се оставят една нощ да престоят. Образуват се приблизително 220 мл лецитин-изопропил миристат под формата на течност с консистенция на сироп.

Пример 3

Използва се чаша с вместимост 100 мл. Смята се за съществено обемът да се премерва точно, а да не се използва маркировката на чашата. Количество Pluronic F 127 NF (20 г за 20 процентен гел, 30 г за 30 процентен гел, 40 г за 40 процентен гел) се смесва с 0.3 г калиев сорбат NF. Прибавя се охладена пречистена вода в количество достатъчно за довеждане на обема до 100 мл. След като всички гранули

се намокрят гелът се замразява. Разтварянето настъпва с охлаждането за което са необходими 12 до 24 часа. Получените 100 мл Pluronic гел се държат замразени, тъй като гела ще се втвърди при стайна температура.

Пример 4

Девет грама карбамазепин във форма на таблетки се стрива в хапан с пестик. Прибавят се 4.3 мл етокси дигликол и се смесва за да се образува кремообразна паста. Прибавят се 13.2 мл соев лецитин и се смесва до хомогенност. Получените 24 мл разтвор се поставят в спринцовка с вместимост 60 мл. В друга спринцовка се поставят около 36 мл Pluronic F 127 гел 20 % (получен съгласно пример 3). Веществата от спринцовките се смесват добре между спринцовките за да се получат 60 мл карбамазепин органодел с концентрация 150 мг за мл. В някои случаи сместа се прекарва през мелница за пасти за да се намали размера на частичките.

Пример 5

60 броя 100 милиграмови таблетки от бупроприон се смилат за да се получи фин прах. Този прах се разтваря в 30 мл пречистена вода, поставя се върху филтър и се промива с 10 до 20 мл пречистена вода. Филтратът се използва за да се получи 20 %-ен Pluronic гел при използване на метода от пример 3, като се замества равностойното количество вода с филтрат и се съхранява в хладилник. Тринадесет милилитра соев лецитин се смесват с половината бупроприон Pluronic гел между спринцовките за да се получи една първа партида. Тринадесет милилитра соев лецитин се смесват с втората половина бупроприон Pluronic гел между спринцовките за да се получи една втора партида. Към всяка от партидите се прибавя достатъчно Pluronic гел F 127 (добит съгласно пример 3) за да се получат общо две 60 мл-ови партиди от бупроприон HCl органодел с концентрация 15 мг в мл.

Пример 6

600 мг флуоксетин HCl (под формата на 30 капсули по 20 мг) се поставят в чаша и се разтварят в приблизително 18 мл 95 %-ен етилов алкохол. Разтворът се филтрува през фуния като се използва фина филтърна хартия. Остатъкът се промива с 95 %-ен алкохол. Филтратът се нагрява като се поддържа температура по-ниска от 85°C за да се изпари алкохола и се концентрира до 1 - 2 мл. 600 мл изопропил палмитат се комбинира с 600 мг соев лецитин (гранулиран), оставя се настрана и се позволява да се втечни. След втечняването се получава консистенция на гъст сироп. От сместа се изтегля 1.2 г в спринцовка с вместимост 10 мл и алкохолния разтвор на флуоксетин HCl се поставя в друга спринцовка. Двете спринцовки се свързват заедно с Luer - Luer адаптер и гела се смесва много добре. Целият органодел след това се прехвърля в една спринцовка и празната спринцовка се откача. В празната спринцовка се изтегля достатъчно количество 20 %-ен Pluronic F 127 гел (добит съгласно пример 3) за да се получат общо 6 милилитра, след което се прибавят към обема в другата спринцовка. Luer - Luer адаптера се скача и съдържанието на двете спринцовки се размесва докато се получи гладка кремообразна смес. Цялата смес се пренася в една спринцовка, празната спринцовка се отстранява и Luer - Luer адаптера се отстранява.

Luer - орален адаптер се прикрепя към сместа и се прехвърля в 6 едномилилитрови орални спринцовки и се запълва с 1 мл от гела. По този начин всяка спринцовка съдържа пет дози от по 20 милиграма или десет 10 милиграмови дози за да се получат обща 60 дози флуоксидин в лецитин органодел с концентрация 10 мг в 0.1 мл.

Пример 7

Дванадесет 250мг-ови таблетки от нефазадон се стриват в хаван с пестик и се поставят през цедка 4.8 мл етокси дигликол (8 %) и всичко се смесва. В случай че не всички частички се разтворят се прибавят 2 мл Pluronic и се смесват. Прибавят се 13.6 мл соев лецитин и се

смесват. Получената смес се поставя в спринцовки с Luer адаптер и добре се размесва. Прибавя се достатъчно количество Pluronic F 127 гел, получен съгласно пример 3, за да се получи обем 60 мл и се смесва добре за да се получат 60 мл нефазадон органогел с концентрация 50 мг в мл.

Пример 8

Тридесет 40-ови таблетки от пароксетин се стриват и се прекарват през сито за да се отстрани зеления покриващ материал. Прибавят се 4.8 мл етокси дигликол към праха и се смесва в хаван с пестик. Четиридесет мл Pluronic F 127 гел 20 %-ен, получен съгласно пример 3, се прибавя на части към праха и се смесва до гладкост като се използва шпатула. Прибавят се 13.2 мл соев лецитин и добре се размесва. Получената смес се поставя в спринцовки като се прибавя достатъчно количество Pluronic гел за да се получи обем от 60 мл. В случай че размерът на частичките от получената смес е много голям, кремът се прекарва през мелница за кремове за да се получат 60 мл пароксетин органогел с концентрация 20 мг за мл.

Пример 9

Тридесет 100 мг-ови таблетки сертралин се стриват до фин прах и се пресяват като се изхвърлят жълтите покрития. Прибавя се достатъчно количество Pluronic F 127 гел 20 %-ен, получен съгласно пример 3, за да се достигне обем от 38 мл и се смесва добре в хаван с пестик до получаването на гладък крем. Този материал се поставя в спринцовки и се смесва между спринцовките за да се получи компактен крем. Прибавят се 13.2 мл соев лецитин и добре се смесва между спринцовките като се използват 20 помпи. Прибавя се достатъчно количество Pluronic F 127 гел 20 %-ен за да се получат 60 мл сертралин гел с концентрация 15 мг за мл.

Пример 10

Венлафаксин хидрохлорид има разтворимост във вода 572 мг/мл (нагласена до йонна концентрация 0.2 М с натриев хлорид). Четиридесет и пет 100 мг-ови таблетки венлафаксин се стриват и прекарват през сито. Прахът се разтваря в 15 мл пречистена вода, прекарва се през филтър и и филтърта се промива с 10 мл пречистена вода. Филтратът се използва за получаването на 20 %-ен Pluronic гел като се използва начина на работа от пример 3 (филтрата замества равностойно количество от водата). Сместа се поставя в хладилник една нощ. В спринцовка се изтеглят 13.2 мл соев лецитин с Luer Loc. Венлафаксин Pluronic гелът се изтегля в друга спринцовка, свързана с първата спринцовка, и добре се размесват. Прибавя се достатъчно количество Pluronic F 127 гел за да се получи обем от 60 мл с концентрация 75 мг за мл.

Пример 11

15 г натриев валпроат (Depakote) се стрива в хаван с пестик. Прибавят се 4 мл етоксидигликол и добре се размесва за да се получи кремообразна паста. Прибавят се 19.8 мл соев лецитин и се смесва до гладкост. Полученият 24 мл разтвор се поставя в 2 спринцовки с Luer Loc и добре се размесват. Сместа се разделя на половина, така че във всяка от спринцовките има по половина. Като се използва друга 60 милилитрова спринцовка към всяка от спринцовките се прибавя Pluronic 30 % гел за да стане обема във всяка от тях 45 мл.

Пример 12

Пароксетин хидрохлорид има разтворимост във вода 5.4 мг/мл. Пароксетин (Praxil) гел се получава съгласно начините от пример 8. Дозировка от 40 мг дневно се прилага самостоятелно от 59 годишен пациент мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 210 дни се взима кръв и се определя нивото на Praxil в кръвния серум, което се оказва 0 нанограма (нг) за мл, докато типичните сравнителни нива са 49 ± 26

нг/мл, което говори за лошо абсорбиране или за лабораторна грешка. Клиничното оценяване на пациента за период от 210 дни при такова трансдермално приложение показва благоприятно въздействие върху пациента без стомашночревни странични ефекти, каквито се забелязват при орално приложение.

Пример 13

Сертралин хидрохлорид е слабо разтворим във вода и изопропилов алкохол и оскъдно разтворим в етанол. Сертралин (Zoloft) гел се получава съгласно начините от пример 9. Дозировка от 100 мг дневно се прилага самостоятелно от 54 годишна пациентка - жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 19 дни се взима кръв и се определя нивото на Zoloft в кръвния серум, което се оказва 5 нанограма (нг) за мл, докато типичните сравнителни нива са 30 - 200 мг/мл, което говори за лошо абсорбиране или за лабораторна грешка.

Пример 14

Флуоксетин хидрохлорид има разтворимост във вода 14 мг/мл. Флуоксетин (Prozac) гел се получава съгласно методите от пример 6. Дозировка от 20 мг дневно се прилага самостоятелно от 54 годишна пациентка - жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 7 дни се взима кръв и се определя нивото на флуоксетин в кръвния серум, което се оказва 45 нанограма (нг) за мл, като плазменото ниво на първичния активен метаболит норфлуоксетин е също 45 нг/мл. От клиничната преценка се доказва ползата за пациента.

Пример 15

Карбамазепин е практически неразтворим във вода, е разтворим в алкохол и ацетон. Карбамазепин (Tegretol) гел се получава съгласно начините описани в пример 4. Дозировка от 400 мг/дневно се прилага самостоятелно от 55 годишен пациент мъж чрез нанасяне върху кожата

в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 120 дни се взима кръв и се определя нивото на Tegretol в кръвния серум, което се оказва 4.6 мкг за мл, докато типичните лечебни нива са 4 - 10 мкг/мл, което показва добро абсорбиране. Няма стомашночревни странични ефекти и пациента показва клинично подобрение.

Пример 16

Карбамазепин (Tegretol) гел се получава съгласно начините описани в пример 4. Дозировка от 200 мг/дневно се прилага самостоятелно от 53 годишен пациент мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 60 дни се взима кръв и се определя нивото на Tegretol в кръвния серум, което се оказва 10.8 мкг за мл, докато типичните лечебни нива са 4 - 10 мкг/мл, което показва отлично абсорбиране. Няма стомашночревни странични ефекти и пациента показва клинично подобрение.

Пример 17

Сертралин (Zoloft) гел се получава съгласно начините от пример 9. Дозировка от 50 мг дневно се прилага самостоятелно от 53 годишен пациент - мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 63 дни се взима кръв и се определя нивото на Zoloft в кръвния серум, което се оказва 23 нг за мл, докато типичните сравнителни нива са 30 - 200 нг/мл. Пациентът показва добра клинична реакция без да има стомашночревни странични ефекти.

Пример 18

Карбамазепин (Tegretol) гел се получава съгласно начините описани в пример 4. Дозировка от 200 мг/дневно се прилага самостоятелно от 47 годишен пациент мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на

кожата. След 91 дни се взима кръв и се определя нивото на Tegretol в кръвния серум, което се оказва по-малко от 0.5 мкг за мл, докато типичните лечебни нива са 4 - 10 мкг/мл, което показва лошо абсорбиране, лабораторна грешка или недобросъвестност на пациента.

Пример 19

Бупроприон е много разтворим във вода. Бупроприон (Wellbutrin) гел се получава съгласно методите от пример 5. Дозировка от 100 мг дневно се прилага самостоятелно от 47 годишен пациент мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 44 дни се взима кръв и се определя нивото на Wellbutrin в кръвния серум, което се оказва по-малко от 0.5 мкг за мл, докато типичните лечебни нива са 10 - 30 мкг за мл, което показва лошо абсорбиране, лабораторна грешка или недобросъвестност на пациента.

Пример 20

Флуоксетин (Prozac) гел се получава съгласно методите от пример 6. Характерната дозировка за възрастен човек на ден от флуоксетин, приложена върху кожата съгласно изобретението, е между 10 мг и 200 мг, за предпочитане между около 120 мг и около 200 мг. Дозировките за невъзрастни и/или бозайници животни могат да се нуждаят от уточняване, например пропорционално на телесното тегло на пациента.

Дозировка от 20 - 60 мг дневно се прилага самостоятелно от 5 пациента, включително този от пример 13 и също така са включени 44 годишен пациент - мъж, 53 годишна жена, 47 годишен мъж и 36 годишна жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични ефекти. Клинично оценяване на пациентите в продължение на период от 30 - 180 дни при такова трансдермално приложение показва,

че клиничната реакция е в границите от пълна ремисия на симптомите до умерено подобряване.

Пример 21

Флуоксетин гел се получава съгласно методите от пример 6. Дозировка от 80 - 160 мг дневно се прилага самостоятелно от 50 годишна жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 7 дни се взима кръв и се определя нивото на флуоксетин в кръвния серум прилаган в доза 80 мг, което се оказва 34 нг/мл флуоксетин и 25 нг/мл норфлуоксетин, като типичните сравнителни нива са 50 - 480 нг/мл, което показва добро абсорбиране. Има доказателства от клиничното оценяване за добро въздействие върху пациента. След това дозировката се увеличава на 160 мг/дневно и се прилага по същия начин. След 7 дни при дозировка от 160 мг/дневно се взима кръв от пациента и се определя серумното ниво на флуоксетин в кръвта, което се оказва 90 нг/мл флуоксетин и 25 нг/мл норфлуоксетин и това показва добро абсорбиране. Има доказателства за подобреното състояние на пациента с по-високата дозировка, което съответства с по-високото плазмено ниво. Пациентът получава това лечение в продължение на 5 месеца.

Пример 22

Флуоксетин гел се получава съгласно методите от пример 6. Дозировка от 80 - 160 мг дневно се прилага самостоятелно от 38 годишна жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. След 7 дни се взима кръв и се определя нивото на флуоксетин в кръвния серум, прилаган в доза 80 мг, което се оказва 25 нг/мл флуоксетин и 25 нг/мл норфлуоксетин. Има доказателства от клиничното оценяване за добро въздействие върху пациента. След това дозировката се увеличава на 160 мг/дневно и се прилага по същия начин.

Пример 23

Сертралин (Zoloft) гел се получава съгласно начините от пример 9. Дозировка от 50 - 200 мг дневно се прилага самостоятелно от 6 пациента, включително тези от примери 12 и 16 и също така 60 годишен мъж, 53 годишен мъж, 48 годишен мъж, 38 годишен мъж и 47 годишен мъж чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични ефекти. Клиничната проверка на пациентите в продължение на 7 - 90 дни при такова трансдермално приложение показва реакции в границите от цялостно преодоляване на депресията до забележимо подобряване.

Пример 24

Карбамазепин (Tegretol) гел се получава съгласно начините описани в пример 4. Дозировка от 200 - 400 мг/дневно се прилага самостоятелно от 6 пациента, включително тези от примерите 14, 15 и 17 и също така 48 годишна жена, 48 годишен мъж и 54 годишна жена чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични ефекти. Клиничната проверка на пациентите в продължение на период от 30 - 300 дни при такова трансдермално приложение показва реакции в границите от умерено подобряване до липса на положителна клинична реакция.

Пример 25

Пароксетин (Praxil) гел се получава съгласно начините от пример 8. Дозировка от 20 мг дневно се прилага самостоятелно от пациент от пример 12, както и от 15 годишно момиче чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата. Клинично оценяване на пациентите за период от 30 - 210 дни при такова трансдермално приложение показва съмнително клинично подобрене на депресията, което може да (или не) е свързано с трансдермалното приложение на Praxil.

Пример 26

Пет таблетки от по 150 мг амитриптилин се натрошават и се прекарват през сито. Прахът се поставя в спринцовки с Luer Loc и се смесва добре с 2 мл етокси дигликол. Прибавя се около 6 мл Pluronic гел 20 % и отново се смесва. Прибавя се 6.6 мл соев лецитин и се смесва добре. Тази смес се разрежда до 30 мл общ обем с Pluronic гел 20 % и отново се смесва. Получената смес с концентрация 25 мг/мл се поставя в подходящо разпределящо устройство.

Пример 27

Амитриптилин (Elavil) гел се получава съгласно метода от пример 26. Дозировка от 25 мг/дневно се прилага самостоятелно от пациент мъж на 47 години. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 100 дни при такова трансдермално приложение показва без съмнение добра клинична реакция в сравнение с постигнатото при орално приложение.

Пример 28

Тразодон (Desyrel) гел се получава по начин подобен на описания в пример 7. Дозировка от 50 - 150 мг/дневно се прилага самостоятелно от двама пациенти, включващи 36 годишна жена и 47 годишен мъж. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 42 - 90 дни при такова трансдермално приложение показва добра до отлична клинична реакция.

Пример 29

Венлафаксин (Effexor) гел се получава по начин подобен на описания в пример 9. Дозировка от 150 - 225 мг/дневно се прилага самостоятелно от двама пациенти, включващи 54 годишна жена и 55

годишен мъж. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 150 - 165 дни при такова трансдермално приложение показва реакция в границите от клинично подобряване до умерено клинично подобряване.

Пример 30

Пропранолол (Inderal) гел се получава по начин подобен на описания в пример 8 при което се получава гел с концентрация 40 мг пропранолол в мл гел. Дозировка от 80 мг/дневно се прилага самостоятелно от двама пациенти, включващи 36 годишна жена и 47 годишен мъж. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 100 дни при такова трансдермално приложение показва резултати, сравними с постигнатите при орално лечение.

Пример 31

Бупроприон (Wellbutrin) гел се получава по начин подобен на описания в пример 5. Дозировка от 150 - 200 мг/дневно се прилага самостоятелно от трима пациенти, от които единият е този от пример 18, също така 38 годишен мъж и 53 годишна жена. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 5 - 45 дни при такова трансдермално приложение показва колебливи резултати.

Пример 32

Валпроена киселина (Depakote) гел се получава по начин подобен на описания в пример 4. Дозировка от 1000 мг/дневно се

прилага самостоятелно от пациент мъж. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 30 дни при такова трансдермално приложение показва сравними резултати с тези получени при орално приемане.

Пример 33

Валпроена киселина (Depakote) гел се получава по начин подобен на описания в пример 11. Дозировка от 500 - 1000 мг се прилага самостоятелно от двама пациенти мъже на възраст 41 и 49 години. Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Значително дразнене на кожата се появява при единия пациент, но не се докладва за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 2 месеца показва подобрене, но при по-дълъг период след този изглежда че се намесват и други фактори. След 28 дни се взима кръв и се изследва нивото на валпроена киселина в кръвния серум, което се оказва 26 мкг/мл при пациента на 49 години (при взимане на 250 мг два пъти дневно) с лечебна граница 50 - 150 мкг/мл. Това показва лошо или забавено абсорбиране и дозировката се повишава на 500 мг два пъти дневно при което се получава подобряване на клиничната реакция. 41-годишният пациент дава добра клинична реакция при начална доза 250 мг, приложена два пъти дневно, но се получава ниво на валпроена киселина в кръвния серум само 1 мкг/мл. Дозировката се увеличава на 500 мг два пъти дневно, но се получава подобно ниво на валпроена киселина в кръвния серум. Това разминаване в клиничната реакция и нивото в плазмата може да се обясни или с лабораторна грешка или плацебо ефект.

Пример 34

Гел, съдържащ ребоксетин (продаван под търговско наименование Edronax), се получава съгласно метод подобен на описания в пример 5, но като се използва ребоксетин вместо бопроприон. Получената смес се нанася от пациентите самостоятелно върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 5 - 45 дни показва, че при такова трансдермално приложение се очаква добра реакция при лечението.

Пример 35

Нефазодон (Serzone) гел се получава съгласно начина описан в пример 7. Дозировка от 100 мг/дневно се прилага самостоятелно от 61 годишен пациент (мъж, жена). Приложението се извършва чрез нанасяне върху кожата в продължение на най-малко 1 час. Не се докладва за дразнене на кожата или за стомашночревни странични явления. Клинично оценяване на пациентите за период от 21 дни показва, че при такова трансдермално приложение се получава добра реакция при лечението.

Пример 36

1 г пермолин таблетки се стриват в хаван и след това се разтварят в пропиленгликол в количество, достатъчно за да се разтворят. Прибавя се 3 мл пропиленгликол или 95 %-ен етилов алкохол за да се образува паста. Прибавя се 6.6 мл соев лецитин към сместа в хавана. Сместа се поставя в две спринцовки с Luer Loc и се смесват добре. Всяка от спринцовките се запълва до 30 мл Pluronic F 127 20 % гел и се смесва съдържанието между двете спинцовки за да се получи смес с концентрация 33 мг/мл. Сместа се поставя в подходящо разпределящо устройство.

Пример 37

16 годишна жена с установена диагноза на нарушена концентрация на вниманието е лекувана успешно с орално приемане на пермолин (Cylert) в продължение на около 6 месеца. За да се намали потенциалния риск за увреждане на черния дроб при продължително приемане на лекарството, пермолин, приготвен съгласно метода от пример 36, се прилага трансдермално. Приложението се извършва върху кожата в пост ауракуларния регион за период от най-малко един час двустранно, два пъти дневно. Не се очаква дразнене на кожата. Очакват се клиничните резултати да са сравними с тези получени с оралното приложение на лекарството, при все че дозировката може би ще трябва да се завиши за да се получат адекватни плазмени нива и може да е необходимо по продължително време за достигане на задоволителни плазмени нива.

При психиатричните пациенти някои от тях са получили две и повече психофармацевтични средства и при някои случаи, два или повече от горните примери описват различни оценки за един и същ период на прилагане на такова средство.

При пациентите получили предписание за едно или повече от описаните в горните примери лекарства, всеки от тях е имал предварително значителна непоносимост при орално приемане на едно или повече от лекарствата, преди да им се предпише трансдермално приложение. Лабораторните измервания на нивата в кръвната плазма, описани по-горе при трансдермално приложение на флуоксетин и карбамазепин, се смята, че те показват добро трансдермално абсорбиране като се използва лецитинова органогелна матрица за носител. Валпроена киселина и сертралин не изглежда да се абсорбират добре. Валпроена киселина изглежда че предизвиква дразнене на кожата при някои пациенти, което налага прекъсване на приложението. Както лабораторните измервания на бупроприон, така и клиничната реакция на пациента показва лошо или колебливо

абсорбиране и резултати. Толерантността на пациентите към трансдермално приложение е добро до отлично. Пациенти от примера по-горе, които страдат от много сериозни стомашночревни странични ефекти при използване на орални препарати, са по толерантни по отношение на неудобството от втриване на гела от тези пациенти, при които страничните ефекти са само слаби до умерени. Най-общо по-мотивирани и съгласни с такова лечение пациенти дават също така по-висока степен на поддръжка.

Пациентите от горните примери са оценявани посредством формуляра за оценка даден на фиг. 1, който се попълва най-малко веднаж седмично за пациент, получаващ трансдермално приложение съгласно изобретението. Пациентите се преценяват за всички налични психиатрични симптоми както и за странични ефекти от текущо прилаганите лекарства. Най-общо се смята, че пациенти с ясни и неусложнени диагнози от депресия получават най-добри резултати. По-слаби са резултатите при пациенти със сериозни лични смущения или с нарушения в резултат на прикрита злоупотреба с вещества.

Пример 38

1800 мг габапентин в прахообразна форма се разтварят в 1 мл пропиленгликол в спринцовки с Luer Loc. Прибавят се 6.6 мл соев лецитин и се смесва добре между спринцовките. Полученото вещество се поставя в устройство за разпределяне на отмерени количества.

Пример 39

Габапентинови смеси от 2 % и 4 % се получават чрез подлагане на 1200 мг габапентин или 600 мг габапентин вместо 1800 мг габапентин от пример 38.

Пример 40

Габапентин, получен съгласно пример 38 или 39, се комбинира или с 3 % или с 5 % Lidocaine в различни съотношения.

Пример 41

4 % габапентин, получен съгласно пример 38 или 39, се комбинира с 7 % карбамазепин и 7 % амитриптилин.

Пример 42

2 % габапентин, получен съгласно пример 38 или 39, се комбинира с 2 % карбамазепин и 1 % пироксикам, като се очаква да се получи по-добро проникване в мускулната тъкан.

Пример 43

Габапентин, получен съгласно пример 38 или 39, в концентрация 2 - 6 % се комбинира с клонидин в концентрации между 0.2 % и 0.3 %.

Пример 44

Жена на възраст 56 години има болезнени спазми на горните и долни крайници вследствие на спастична квадрипареза в резултат на увреждане. Първоначално са давани габапентин, един антиконвулсант, орално, но е причинил „drugged“ усещане, един от често докладваните странични ефекти на това средство. Смята се, че използването на трансдермален габапентин може да осигури локално облекчение чрез постигане на висока концентрация в тъканите в близост с мястото на нанасяне, без да има съответните повишени нива в кръвната плазма. Известно е, че други антиконвулсанти като карбазепин се използват за намаляване на неврогенна болка. Разтворимостта на габапентин във вода надминава 10 %, с което е по-вероятно той да се абсорбира системно. Габапентин, получен съгласно пример 38, се нанася самостоятелно от пациента върху кожата в областта на болката. Пациента отчита умерено облекчаване на спазмите за период от една седмица, без да има странични ефекти и без да се получава дразнене на кожата.

Пример 45

Шест грама амитриптилин прах се слагат в 40 мл Pluronic F 127 33 % гел и се поставя при охлаждане за да се разтворят. Прибавят се два мл етокси дигликол към 4.8 г карбамазепин и се смесва за да се получи

гладка паста. Към получената паста се поставят 16.4 г соев лецитин и се смесва добре. Разтвореният амитриптилинов състав се прибавя към карбамазепинов състав и се добавя достатъчно Pluronic F 127 20 % гел за да се допълни до 120 мл и получения състав се смесва добре за да даде състав съдържащ 5 % амитриптилин и 4 % карбамазепин.

Пример 46

6 г доксепин се прибавят към 20 мл Pluronic F 127 33 % гел и се поставя в хладилник за да се разтвори. Към 10 мл 95 %-ен алкохол се прибавят 24 г кетопрофен и 12 г гуаифенезин и се смесва добре. Прибавят се 26.4 мл соев лецитин и отново се смесва добре и доксапиновия състав се смесва с кетопрофен/ гуаифенезиновия състав. Получената смес се прибавя към достатъчно количество Pluronic F 127 33 % гел за да се получат 120 мл. Полученият състав се размесва добре за да даде смес, която съдържа около 20 % кетопрофен, 5 % доксепин и 10 % гуаифенезин.

Пример 47

6 г доксепин се прибавят към 26 мл Pluronic F 127 33 % гел и се поставя в хладилник за да се разтвори. Прибавят се 2 мл етокси дигликол и 4.8 г карбамазепин и се размесва. Получената смес се прибавя към 24 г кетопрофен и 6 мл алкохол и полученото се смесва добре. Прибавят се 26.4 мл соев лецитин към кетопрофеновия състав и отново се смесва. Доксепиновият състав се смесва с карбамазепин/кетопрофеновия състав и се прибавя достатъчно количество Pluronic F 127 33 % гел за да се получат 120 мл. Полученият състав се размесва добре за да даде смес, която съдържа около 20 % кетопрофен, 4 % карбамазепин и 5 % доксепин.

Пример 48

0.15 г силденафил се натрошава, пресява се и се разтваря в 5 мл Pluronic F 127 20 % и се смесва между спринцовките. Прибавят се 2.2 мл соев лецитин и се размесва отново. Прибавя се достатъчно

количество Pluronic F 127 20 % за да се получат 10 мл и полученият състав се размесва добре за да даде смес с концентрация около 15 мг в мл.

Пример 49

Смес от силденафил 15 мг/мл се прилага към пениса и скротума на 51 годишен мъж. Получава се незабавна ерекция със сексуална стимулация, без да има каквото и да е дразнене или парене. Смята се, че състава ще притежава лечебните резултати, които се целят да се постигнат с орално прилагане на силденафил, без да има забавяне по време, без каквито и да са стомашночревни странични ефекти и вероятно без каквото и да е лекарствено взаимодействие с нитратите, които се използват при сърдечно заболяване. Счита се, че така ще се допринесе за удобство при използването на лекарството и за неговата безопасност.

Пример 50

Състави съгласно примери 45, 47, 53 и 55 се прилагат трансдермално към множество пациенти с цел лекуване на болка, включително тези описани в другите примери тук, при което се получават дадените на таблица 1 резултати. Значенията на някои графи в таблица I са дадени на таблица II по-долу. Липсващи резултати означава че няма прилагане на конкретното място на този пациент. Когато на дадена линия на таблица I е показано повече от едно място, най-добрия резултат (най-голямо облекчаване на болка) е даден почернено.

Легенда към таблица I

1. пациент
2. възраст
3. пол
4. хирургическа намеса
5. болка

6 - 12 лекарства тегловни % в лецитинов органогел

6. кетопрофен

7. габапентин

8. пироксикам

9. доксепин

10. карбазепин

11. амитриптилин

12. гуифенезин

13. продължителност

14 - 23 резултати (най-добрите са дадени почернено)

14. рамо

15. гръб

16. врат

17. лакът

18. коляно

19. китка

20. ръка

21. глезен

22. бедро

23. крак

Таблица 1 (продолжение)

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication								Duration	Result (Best result in Bold)												
					Wt% in lecithin organogel																					
1	249	3	4	5	Ketoprofen	610	74	83	9	10	11	12	1312	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23			
1	49	1	1	3					5	5		10	1													
1	49	1	1	3									2													
1	49	1	1	3				4		4																
1	54	1	1	3						5	5		2		1.5											

Таблица 1 (продолжение)

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication											Duration	Result										
					Wt% in lecithin organogel												(Best result in Bold)										
					ketoprofen	gabapentin	piroxicam	doxepin	carbamazepine	amitriptyline	quinifenesin		shoulder	back	neck	elbow	knee	wrist	arm	ankle	hip	leg					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23					
K	40	1	2	3				5				6	4.0														
K	40	1	2	3	10		3	6				4	1.0														
L	55	2	2	2	10	4	3					8	1.0						0								
L	55	2	2	2				5				6		3.0					0								
M	38	1	2	1				4	5			2	1.5					0	0		1.5	2.0					
N	47	2	1	2	20	2				5		3	3.0	3.0	4.0		1.0	0									
N	47	2	1	2	10	4	1					2.0	0		2.0			2.0									

Таблица 1 (продолжение)

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication							Duration	Result (Best result in Bold)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Wt% in lecithin organogel								shoulder	back	neck	elbow	knee	wrist	Arm	Ankle	Hip	Leg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
					Ketoprofen	Gabapentinum	Piroxicam	doxepin	carbamazepine	Amitriptyline	guifenesisin																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

Таблица 1 (продължение)

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication							Duration	Result (Best result in Bold)									
					Ketoprofen	Gabapentinum	Proxicam	doxepin	carbamazepine	Amitriptyline	gabapentin		shoulder	back	neck	elbow	knee	wrist	arm	ankle	hip	leg
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
AA	53	2	2	1	10	4	1	1	1	Hand	1	4		1.0								
BB	58	2	1	3	20	4			4			8		2.0							2.0	
CC	59	1	1	2				5				2			2.0					2.0		
CC	59	1	1	2	10	4	1					20		1.0	2.0		2.0	2.0				
CC	59	1	1	2	10	4	5				1	1					3.0			3.0		
DD	58	1	1	2	10	4	3					12			1.0		3.0	2.0				
EE	45	2	2	2	10	4	3					24	1.5		1.0							
FF	44	2	1	3	10	4	3					20	2.0									
GG	35	1	1	3	20	4						4				1.0		1.0				

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication							Duration	Result (Best result in Bold)									
					Wt% in lecithin organogel								shoulder	back	neck	elbow	Knee	Wrist	Arm	Ankle	Hip	Leg
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
GG	35	1	1	3	9	6	8	5	5	5	5	8	5	5	5	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.2	2.3
GG	35	1	1	3	20				5	5		2						.0				
GG	35	1	1	3	20			5	5			2					2.0	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								
II	40	1	1	3	10	4	3	5				8		2.0								1.5
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										
LL	54	1	1	3					4	5		2					1.0					
																	.0					

Patient	Age	Gender	Surgery	Pain	Medication Wt% in lecithin organogel							Duration	Result (Best result in Bold)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
MM	42	2	1	3	9	Ketoprofen	Gabapentinum	Piroxicam	doxepin	carbamazepin	amitriptyline	guifenesin	shoulder	back	neck	elbow	Knee	Wrist	Arm	Ankle	Hip	Leg
MM	42	2	1	3	10			3		4				.0	4.0				2.0	24	22	1.0
MM	42	2	1	3					5					.0								
NN	41	1	2	2	10	4	4	3						.0					2.0			1.0

Таблица II

пол: 1 = мъж; 2 = жена

хирургически намеси: 1 = една или повече, 2 = няма намеса

болка: 1 = лека; 2 = умерена; 3 = силна, достатъчна за да

предизвика видими сълзи

Продължителност: време на провеждане на опита за лечение в седмици

Резултати: 0 = няма полза

1 = малко облекчение

2 = умерено облекчение (повече от 25 %
намаляване на болката)

3 = голямо облекчение (повече от 40 - 45 %
намаляване на болката)

4 = почти напълно премахване (повече от 80 %
намаляване на болката)

Някои резултати, получени от информацията от таблица I, са сумирани на таблица III и IV.

Таблица III - Процентно облекчаване на болката

място	Но (брой данни)	липса	малко	малко - умерено	умерено	голямо	общо
китка	13	16.7	33.3	8.3	41.7		
рамо	14	7.1	21.4	14.3	42.9	7.1	7.1
лакът	5		40	20	20	20	
гръб	25	24	32	8	28	8	
ръка	7	28.6	14.3	14.3	28.6	14.3	
врат	11	9.1	18.2		45.5	9.1	18.2
коляно	13	15.4	46.2	15.4	7.7	15.4	

Таблица IV (процент на докладвано облекчаване на болката)

	N	липса	малко	малко до умере но	умере но	голямо	общо
най-добър резултат без трициклено	36	16.7	36.1	8.3	27.8	8.3	2.8
най-добър резултат с трициклено	20	10	10	20	35	15	10
трициклено - самостоятелно	7		14.3	144.3	42.9	14.3	14.3
най-добър резултат с кетопрофен, габапентин, пироксикам	25	16	44	4	28	8	
най-добър резултат без доксепин	43	18.6	32.6	14	23.3	7	4-7
най-добър резултат с доксепин	13		7.7	7.7	53.8	23.1	7.7

Пример 51

51 годишна жена прилага състав получен съгласно пример 46, съдържащ 20 % кетопрофен, 5 % доксепин и 10 % гуаифенезин върху гърба си в продължение на 2 седмици. Тя докладва за умерено облекчаване на болката, траещо няколко часа след всяко приложение.

Няма дразнене на кожата или кавито и да са други странични ефекти. При оралното прилагане тя не е получавала облекчение и е имала значителни стомашночревни странични ефекти.

Пример 52

34 годишен мъж прилага състав съдържащ 20 % кетопрофен, 4 % карбамазепин и 5 % доксапин към китка с много цикатрикси, на която са правени 4 операции за карпален тунелен синдром. Той отчита умерено облекчаване на болката, продължаващо няколко часа след всяко приложение. Никакво друго лечение, включително опиятно орално лечение на болката не е било ефективно като не е давало дори минимално облекчаване на болката.

Пример 53

24 г кетопрофен и достатъчно гуаифенезин за да се получи 10 %-на крайна концентрация на гуаифенезин се смесват добре с 10 мл 95 % алкохол. 1200 мг габапентин се разтварят в един мл пропиленгликол в спринцовка с Luer Loc. Прибавят се 26.4 мл соев лецитин към сместа от кетопрофен - гуаифенезин - алкохол и добре се размесва. Получената смес се прибавя към габапентин - пропиленгликол сместа и отново се смесва. Към получената смес се прибавят 4.8 г карбамазепин и се смесва до образуване на гладка паста. Пастата се комбинира с кетопрофен - гуаифенезин - алкохол габапентиновата смес и добре се размесва с достатъчно количество Pluronic за да се получат 120 мл от състава, съдържащ кетопрофен 20 %, карбамазепин 4 %, габапентин 4 % и гуаифенезин 10 %.

Пример 54

58 годишна жена с увреждане на гръбначния мозък в резултат на което има спастична квадрупареза докладва за умерено облекчаване на болката и мускулния спазъм когато прилага смес, получена съгласно пример 53, съдържаща кетопрофен 20 %, карбамазепин 4 %, габапентин 4 % и гуаифенезин 10 % за период от 8 седмици към гърба си и бедрото.

Тя не понася орално карбамазепин и орално габапентин поради системните странични ефекти, включително кожен обрив с карбамазепина и сънливост и успокояване с габапентин. Тя не изпитва кожно дразнене или странични ефекти с трансдермалната формулировка.

Пример 55

Шест грама доксепин прах се комбинират с 26 мл Pluronic и се поставят в хладилник докато се разтварят. 1200 мг габапентин се смесва с 1 мл пропиленгликол и се поставя в спринцовка с Luer Loc. Прибавят се 6.6 мл соев лецитин и добре се смесва между спринцовките. Между двете спринцовки с Luer Loc се прибавя 24 г кетопрофен и 8 мл алкохол. Доксепиновата смес се смесва с гебапентиновата смес и след това кетопрофеновата смес се прибавя и добре се размесва. Прибавя се достатъчно Pluronic 20 % (около 54 мл) за да се получи 60 мл състав, които съдържа 20 % кетопрофен, 4 т. % габапентин и 5 т. % доксепин.

Пример 56

57 годишна жена прилага сместа получена съгласно пример 55, съдържаща 20 % кетопрофен, 4 т. % габапентин и 5 т. % доксепин в продължение на 8 седмици към врата си и докладва за голямо облекчение. Същата смес прилага към рамото си и има умерено облекчение. Смес, в които има пироксикам вместо доксепин, дава само малко облекчение когато е приложена върху рамото.

Пример 57

35 годишен мъж с епикриза за колянно увреждане със съдови проблеми и 3 операции прилага както в пример 45 смес, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % amitriptilin към коляното си и докладва за слабо до умерено облекчаване на болката без да получава дразнене на кожата или други странични ефекти.

Пример 57A

41 годишна жена с епикриза за гръбна операция прилага смес получена съгласно пример 45, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % габапентин към гръба си за период от 2 седмици. Тя докладва за леко облекчаване на болката.

Пример 58

53 годишен мъж с епикриза за две билатерални коленни замествания прилага смес, получена съгласно пример 45, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % амитриптилин, към двете колена в продължение на 4 седмици. Той докладва че няма облекчение на болката.

Пример 58A

54 годишен мъж с епикриза за 7 операции на гръба прилага смес получена съгласно пример 45, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % амитриптилин към гръба си в продължение на 2 седмици. Той докладва за слабо до умерено облекчаване на болката, по-добро от това което е имал при трансдермално нанасяна на опиатно лекарство (Duragesic). Той не се оплаква от странични ефекти и конкретно дразнене на кожата.

Пример 59

38 годишен мъж с епикриза за раменен тенезъм прилага смес, получена съгласно метод 45, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % амитриптилин към рамото си в продължение на 2 седмици. Той докладва за слабо до умерено облекчаване на болката и не получава дразнене на кожата или други странични ефекти.

Пример 61

Достатъчно карбамазепин и габапентин се прибавят към комбинация от соев лецитин и Pluronic за да се получи лецитинов органогел, съдържащ около 4 % карбамазепин и 5 % габапентин.

Пример 62

42 годишна жена с епикриза за 3 гръбни операции и гръбначномозъчно дегенеративно дисково заболяване прилага смес,

получена съгласно пример 61, съдържаща 4 % карбамазепин и 5 % габапентин към врата си и докладва за цялостно преминаване на болката. Тя не се оплаква от странични ефекти и дразнене на кожата. Същевременно тя забелязва напълно и бързо преминаване на мигреноподобно главоболие. Прилагане на същата смес към ръката си и китката, засегнати от диагностицирани състояния на рефлексна симпатична дистрофия, дава умерено облекчаване на болката.

Пример 63

3.6 грама габапентин се разтварят в 5.4 мл етокси дигликол при използване на хаван и пестик. Прибавят се 9.6 г кетопрофен и 2.7 г пироксикам и получения състав добре се размесва. Прибавят се 19.8 мл соев лецитин и получената смес се смесва добре и се прибавя към достатъчно количество 20 % Pluronic гел за да се получат 90 мл състав, които съдържа около 10 % кетопрофен, 4 % габапентин и 3 % пироксикам.

Пример 64

3.6 г габапентин се разтварят в 5.4 мл етокси дигликол при използване на хаван и пестик. Прибавят се 9 г кетопрофен и 0.9 г пироксикам и получения състав добре се размесва. Прибавят се 19.8 мл соев лецитин към получената смес и добре се размесва. Прибавя се достатъчно количество 20 % Pluronic гел за да се получат 90 мл състав, които съдържа приблизително 10 % кетопрофен, 4 % габапентин и 1 % пироксикам.

Пример 65

12 г доксепин се смесва с 50 мл Pluronic F 127 33 % и се поставя в хладилник за да се разтвори. 12 г габапентин се разтварят в 9 мл етокси дигликол и се смесва за да се образува гладка паста. Прибавят се 52.8 мл соев лецитин и добре се размесва. Доксепин/ Pluronic сместа се прибавя и добре се смесва. Прибавя се достатъчно количество Pluronic

F 127 20 % за да се получат 240 мл състав в които има около 5 т. % габапентин и 5 т. % доксепин.

Пример 66

36 годишен мъж с увреждане на коляното включващо повреда на повърхността на ставата и съдови проблеми прилага смес, получена съгласно пример 65 към коляното си няколко пъти на ден. Той докладва за умерено до много добро (40 %) облекчаване на болката, което трае 4 до 6 часа. Предишно изпитание на карбамазепин - амитриптилин гел не давал облекчение при прилагане върху коляното.

Пример 67

6 г доксепин се смесва с 18 мл Pluronic F 127 33 % и се поставя в хладилник за да се разтвори. 6 г габапентин се смила на хаван с пестик до фин прах, прибавят се 6 мл етокси дикликол и се смесва за да се образува гладка паста. Прибавят се 12 г гуаифенезин и се смесва добре. Прибавят се 26.4 мл соев лецитин и добре се размесва. Доксепин/ Pluronic сместа се прибавя и добре се смесва. Прибавя се достатъчно количество Pluronic гел (25.2 мл от 33 % Pluronic, въпреки че може да се използват 30 % или 20 % Pluronic) за да се получат 120 мл състав в които има около 5 т. % габапентин, около 5 т. % доксепин и около 10 т. % гуаифенезин.

Пример 68

55 годишна жена с увреждане на гърба и рамото прилага смес получена съгласно пример 67 към гърба три пъти на ден в продължение на две седмици и получава много добро облекчаване на болката. От същата смес прилага на бедрото си и крака си и докладва за получаването на умерено до много добро облекчаване. Сместа, съдържаща само доксепин, осигурява само умерено облекчение на гърба и слабо до умерено облекчение на бедрото и крака. Сместа, която съдържа само кетопрофен, габапентин и пироксикам осигурява само слабо облекчение на врата.

Пример 69

59 годишна жена с гръбначномозъчно и на гърба увреждане прилага смес получена съгласно пример 51 (но без етапа на прибавяне на кетопрофен), съдържаща около 5 т. % доксепин и около 10 т. % гуаифенезин към врата си в продължение на две седмици два до четири пъти дневно и получава цялостно облекчение. Тя прилага същата смес и към гърба си и постига добро до цялостно облекчаване.

Пример 70

4.5 г доксепин хидрохлорид се разтваря при използване на 2.5 мл 95 % алкохол и добре се смесва между спринцовки. Възможно е също така да се смеси доксепин с 5 мл 20 % Pluronic и да се постави в хладилник за да се разтвори. Прибавя се достатъчно количество 20 % Pluronic F 127 за да се получат 90 мл състав, в които има около 5 т. % доксепин. Предпочита се този и другите описани състави да се защитят от светлина.

Пример 71

61 годишен мъж с увреждане на гърба, врата и ръката прилага смес (получена съгласно пример 70) към врата си четири пъти на ден и получава голямо облекчение. Същата смес прилага към лакътя си и облекчението е само умерено.

Пример 72

Формулировка, съдържаща 7 % антидепресант и около 10 % мускулен релаксант, се получава чрез разтваряне на 3.15 г тримипрамин и 4.5 г гуаифенезин чрез смесване като се използва 2.7 мл етокси дигликол. Около 9.9 мл соев лецитен се прибавя и сместа се размесва добре. Прибавя се достатъчно количество Pluronic F 127 (20 %) за да се получи общ обем около 45 мл и всичко се смесва.

Пример 73

Гелобразна формулировка от 30 % NTHE се получава от 36 г целекоксиб, 7.2 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (20 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 74

Гелобразна формулировка, съдържаща около 7 % антидепресант и около 13 % мускулен релаксант се получава от 14.4 г доксепин, 31.2 г гуаифенезин, 12.3 мл етокси дигликол, 52.8 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 240 мл.

Пример 75

Гелобразна формулировка, съдържаща 5 % антиепилептик се получава от 6 г ламотригин, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 76

Гелобразна формулировка, съдържаща 10 % адренергичен агонист се получава от 12 г стрит тизанидин, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 77

Гелобразна формулировка, съдържаща 10 % мускулен релаксант се получава от 12 г стрит метаксалон, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 78

Гелобразна формулировка, съдържаща 10 % мускулен релаксант се получава от 12 г стрит каризопродол, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 79

Гелобразна формулировка, съдържаща 10 % метокарбамол, се получава от 12 г стрит метокарбамол, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 80

Гелобразна формулировка, съдържаща 10 % мускулен релаксant, се получава от 12 г стрит дантролен натрий, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 81

Гелобразна формулировка, съдържаща 7 % антидепресant и 10 % мускулен релаксant, се получава от 8.4 г стрит доксепин, 12 г стрит хлорзоксазон, 6 мл етокси дигликол, 26.4 мл соев лецитин и достатъчно количество Pluronic F 127 NF (33 %) за да се получи общ обем 120 мл.

Пример 82

Серия от опити с хора са провеждат като се използват различни комбинации от лекарства. Резултатите са дадени на фигура 2. Стойностите на облекчаване на болка, съгласно определенията на пациентите, са дадени за всяка част на телото върху която е приложено лекарството. Скалата във фигура 2 е както следва:

0 = (none) никакво няма полза или ползата е съмнителна

1 = (mild) слабо по-малко от 15 % намаляване на болката

1.5 = (mild-moderate) слабо - умерено 15 - 25 намаляване на болката

2 = (moderate) умерено 25 - 33 % намаляване на болката

2.5 = (moderate-major) умерено - голямо 33 - 45 % намаляване на болката

3.0 = (major) голямо 45 - 60 % намаляване на болката

3.5 = (major-total) голямо - цялостно 60 - 80 % намаляване на болката

4.0 = (total) цялостно повече от 80 % намаляване на болката

Дадени са за всяка част на телото и за всеки процентен състав на всяко от лекарствата, както и индивидуалните оценки като средни стойности, които са статистическите средни оценки, определени по скалата по-горе. Например на трима пациенти се прилага доксепин 5 % към гърба им и средната стойност на оценяване е 2.333. За разлика 13 пациенти получават 5 % 10 % доксепин - гуаифенезин комбинация и тяхната средна стойност на облекчаване на болката е 2.885. Резултатите за 7/10 и 10/10 съставите от доксепин - гуаифенезин са също дадени и средната стойност за комбинацията dox - gua при всички съотношения е в края на опита 2.722.

Използваните във фигура 2 съкращения са както следва:

съкращение	фармацевтично наименование
c-dox-gu	карбамазепин доксепин гуаифенезин
c-gab-do	карбамазепин габапентин доксепин
carb	карбамазепин
carb-ami	карбамазепин амитриптилин
carb-gab	карбамазепин габапентин
dox	доксепин
dox-chl	доксепин хлорзоксазон
dox-guai	доксепин гуаифенезин
g-dox-gu	габапентин доксепин гуаифенезин
gab-dox	габапентин доксепин
k-ca-dox	кетопрофен карбамазепин доксепин
k-car-pi	кетопрофен карбамазепин пироксикам
k dox ch	кетопрофен доксепин хлорзоксазон
k-dox-gu	кетопрофен доксепин гуаифенезин
k-dox-pi	кетопрофен доксепин пироксикам
k-g-do-g	кетопрофен габапентин доксепин гуаифенезин
k-gab	кетопрофен габапентин

съкращение	фармацевтично наименование
k-gab-ami	кетопрофен габапентин амитриптилин
k-gab-do	кетопрофен габапентин доксепин
k-gab-gu	кетопрофен габапентин гуаифенезин
k-gab-pi	кетопрофен габапентин
k-pi	кетопрофен пироксикам
la-li-gu	ламотригин лидокаин гуаифенезин
lam-chl	ламотригин хлорзоксазон
n-dox-ch	напроксен доксепин хлорзоксазон
naproxen	напроксен
tri-chl	тримипрамин хлорзоксазон

Въз основа на описаните по-горе резултати доксепин изглежда че представлява ефективно облекчаващо болката лекарство, когато се прилага трансдермално и изглежда че практически няма странични ефекти, при това приложение по описания тук начин.

Доксепин изглежда че проявява около три пъти по-добра положителна реакция в сравнение с най-малко някои фармацевтични средства описани тук, независимо дали тези фармацевтични средства се прилагат самостоятелно или в комбинация. Доксепин изглежда че е по-ефективен от амитриптилин като болкоуспокояващо (примерно невропатично болкоуспокояващо) средство когато се приложи трансдермално. Това изглежда да е верно независимо дали доксепин се прилага като единично средство или в комбинация с други фармацевтични вещества, както е описано тук.

Карбамазепин изглежда че дава положителен ефект като болкоуспокояващо, например невропатично болкоуспокояващо средство, най-малко при подходящо подбрани пациенти. Карбамазепин обаче предизвиква у някои пациенти обрив, което налага неговото прекъсване.

Тези странични ефекти са подобни на тези, които са отбелязани при орално прилагане на карбамазепин. Габапентин показва, че е свободен от тези странични ефекти когато се прилага трансдермално. Въпреки че някои пациенти получават известно облекчаване от комбинация на кетопрофен, габапентин и пироксикам, приложена трансдермално, изглежда че ефекта е сравнително слаб в сравнение с ефекта получаван от доксепин.

Гуаифенезин вероятно осигурява благоприятно въздействие като добавъчно лечение на болезнена спастичност. За описаните тук пациенти, амитриптилин изглежда че дава ограничено облекчаване на болката, когато се прилага трансдермално. Комбинирането на габапентин с доксипен обаче може да даде допълнителна полза. Прибавянето на гуаифенезин към доксепин може да е от особено предимство при налична болезнена спастичност.

С оглед на горното изобретението осигурява лечение на пациенти, за които оралното приемане е под оптималното, например пациенти които получават стомашночревни или други странични ефекти, пациенти които имат лоша абсорбция при орално приемане на лекарства и/или такива, които имат полза от отдаване на лекарството в удължен период от време или от сравнително бързото му получаване или от по-бързото увеличаване на нивата му в кръвната плазма. Изобретението постига отдаване на лечебни количества от лекарство, поне при някои пациенти, практически без дразнене на кожата, без стомашночревни или други странични ефекти, свързани с орално приеманите лекарства, особено на психофармацевтични средства, и получават клинични облекчения, които са сравними с тези или са по-добри от тези получавани от пациенти, към които съответните фармацевтични средства са приложени орално. С оглед на горното, особено ефективни облекчаващи болката лекарства се описаните в примери 65, 67, 60 и 70.

Могат да се използват също така различни вариации и модификации на изобретението. Счита се, че кръвните плазмени нива могат да се повишат чрез осигуряване на две и повече приложения дневно и/или чрез нанасяне на трансдермалния състав на две или повече места.

Поне в един случай, прилагането на Prozac гелна формулировка два пъти дневно увеличава два пъти плазменото ниво на лекарството. Смята се, че прилагането на Prozac гелна формулировка два пъти дневно на две места ще даде средни лечебни нива от около 140 - 250 нг/мл. На основа на описаните тук резултати за флуоксетин се счита, че оланзапин (продаван под търговско наименование Zyprexa) или флуоксетин/оланзапин-ова смес в лецитинов органогел ще бъде полезна.

Други видове психотропни или психофармацевтични лекарства, при които може да се използва описаното трансдермално отдаване, са психостимулантите. Един пример на психостимулант е метилфенидат (продаван под търговска марка Ritalin), използван при лечението на нарушена концентрация на вниманието и хиперактивност (ADHD). Метифенидат обикновено има продължителност на действие 2 - 4 часа, което прави необходимо честото му прилагане, което особено трудно се осъществява при деца в училище. Използване на трансдермално приложение ще даде удължаване на ефективното дозиране през деня с което да се елиминира необходимостта от често орално даване на лекарството. Счита се също така, че трансдермалното приложение ще елиминира върховите и ниски концентрации в кръвните плазмени нива, което ще направи лекарството клинично по-ефективно. Подобни резултати биха се получили примерно и с други лекарства. При декстроамфетамин (продаван под търговско наименование Dexedrine) необходимостта е по-малко остра, тъй като съществува „spansule“ форма на лекарството, която има продължителност на действие 5 - 6

часа. Друга група психотропни лекарства, която се счита че ще се повлияе добре при трансдермално прилагане, включва антипсихотични лекарства като тези използвани при лечението на шизофрения.

Изпълнението на изобретението включва също така и използването му при пациенти, които имат недостатъчно абсорбиране в червата.

Други приложения

Специалистите от областта ще знаят или лесно биха се убедили чрез използването на рутинни експерименти, че изобретението може да се прилага и при много други аналогични на описаните тук случаи. Тези случаи са предвидени също да са включени в обхвата на следващите претенции.

Патентни претенции

1. Трансдермален състав за лечение на болка в пациент характеризиращ се с това, че включва:
 - (a) амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, в количество ефективно за да лекува болка в пациента и
 - (b) фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение.
2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва освен това средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост.
3. Състав съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че средството което подобрява активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, е мускулен релаксant.
4. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е антидепресant.
5. Състав съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че антидепресанта е трициклено антидепресивно съединение.
6. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е доксепин.
7. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е тримипрамин.
8. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е натриев канален блокер.
9. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че фармацевтично приемливия носител е лецитинов органогел.
10. Състав съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че мускулния релаксant е подбран от групата състояща се от гуаифенезин,

хлорзоксазон, дантролен натрий, метаксалон, каризопродол и комбинации от тях.

11. Състав съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че мускулния релаксant е гуаифенезин.

12. Състав съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че мускулния релаксant е бензодиазепин.

13. Състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че бензодиазефина е клозапин.

14. Състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че бензодиазефина е диазопам.

15. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа освен това и противовъзпалително съединение.

16. Състав съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че противовъзпалителното съединение е нестероидно противовъзпалително съединение.

17. Състав съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че нестероидното противовъзпалително съединение е избрано от групата състояща се от целекоксиб, етодолак, мефанаминова киселина, набуметон, салсалат, напроксен, viox® и комбинации от тях.

18. Трансдермален състав за лечение на болка в пациент характеризиращ се с това, че включва:

(a) амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, в ефективно за лечение на болка в пациент количество;

(b) мускулен релаксant с количество ефективно за подобряване на активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост и

(c) фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение и на мускулния релаксant.

19. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че мускулният релаксант е избран от групата състояща се от гуаифенезин, хлорзоксазон, дантролен натрий, метаксалон, каризопродол и комбинации от тях.

20. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че мускулния релаксант е гуаифенезин.

21. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че мускулния релаксант има бифазова разтворимост.

22. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е антидепресант.

23. Състав съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че антидепресанта е трициклено антидепресивно съединение.

24. Състав съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че антидепресанта е съединение избрано от групата състояща се от доксепин, тримипрамин и комбинации от тях.

25. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е доксепин.

26. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че амин съдържащото съединение е натриев канален блокер.

27. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че фармацевтично приемливия носител е лецитинов органогел.

28. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че съдържа освен това противовъзпалително съединение.

29. Състав съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че противовъзпалителното съединение е нестероидно противовъзпалително съединение.

30. Състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че нестероидното противовъзпалително съединение е избрано от групата състояща се от целекоксиб, етодолак, мефанаминова киселина, набуметон, салсалат, напроксен, viox® и комбинации от тях.

31. Трансдермален състав за лечение на болка в пациент характеризиращ се с това, че включва:

(а) доксепин в количество, което е ефективно за лечение на болка в пациент;

(b) гуаифенезин в количество, което е ефективно за подобряване на активността на доксепин и

(с) фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на доксепин и гуаифенезин.

32. Състав съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че фармацевтично приемливият носител е лецитинов органогел.

33. Състав съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че включва освен това и противовъзпалително съединение.

34. Метод за лекуване на болка в пациент включващ контактуване на пациента с трансдермален състав включващ:

(а) амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост, в количество ефективно за да лекува болка в пациента и

(b) фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на амин съдържащото съединение.

35. Метод съгласно претенция 34, при който трансдермалния състав включва освен това средство, което подобрява активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост.

36. Метод съгласно претенция 35, в който средството което подобрява активността на амин съдържащото съединение, притежаващо бифазова разтворимост, е мускулен релаксант.

37. Метод съгласно претенция 34, в който амин съдържащото съединение е антидепресант.

38. Метод съгласно претенция 37, в който антидепресанта е трициклено антидепресивно съединение.

39. Метод съгласно претенция 37, в който антидепресанта е избран от групата състояща се от доксепин, тримипрамин и комбинации от тях.

40. Метод съгласно претенция 37, в който антидепресанта е доксепин.

41. Метод съгласно претенция 34, при който амин съдържащото съединение е натриев канален блокер.

42. Метод съгласно претенция 34, при който фармацевтично приемливия носител е лецитинов органогел.

43. Метод съгласно претенция 36, при който мускулния релаксант е избран от групата състояща се от гуаифенезин, хлорзоксазон, дантролен натрий, метаксалон, каризопродол и комбинации от тях.

44. Метод съгласно претенция 43, при който мускулния релаксант е гуаифенезин.

45. Метод съгласно претенция 36, в който мускулния релаксант е бензодиазепин.

46. Метод съгласно претенция 45, в който бензодиазефина е клозапин.

47. Метод съгласно претенция 45, в който бензодиазефина е диазопам.

48. Метод съгласно претенция 34, в който се съдържа освен това противовъзпалително съединение.

49. Метод съгласно претенция 48, при който противовъзпалителното съединение е нестероидно противовъзпалително съединение.

50. Метод съгласно претенция 49, при който нестероидното противовъзпалително съединение е избрано от групата състояща се от целекоксиб, етодолак, мефанаминова киселина, набуметон, салсалат, напроксен, viox® и комбинации от тях.

51. Метод за подбиране на съединение подходящо за лечение на болка в пациент включващ:

(a) трансдермално прилагане на амин съдържащо съединение, притежаващо бифазова разтворимост към пациент и

(b) проследяване дали болката е излекувана в пациента и при това подбиране на подходящо съединение за лечение на болката в пациента.

52. Трансдермален състав за лечение на болка в пациент характеризиращ се с това, че включва:

(a) съединение способно да блокира аферентна невронна трансмисия в количество, което е ефективно да блокира аферентната невронна трансмисия в пациент и

(b) фармацевтично приемлив носител, подходящ за трансдермално отдаване на съединението.

53. Състав съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че включва освен това средство, което подобрява активността на съединение, което е подходящо да блокира аферентна невронна трансмисия.

Формуляр за оценка

Пациент:

дата

Текущи лекарства:

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

Диагнози: ос 1:

ос 3:

ос 2:

GAF

Субективни данни:

Обективни данни:	вид	афектираност
	говор	концентриране
	памет	раздразнимост
	апетит	a/v Halluc.
	плачливост	енергичност
	сън	тегло

Странични ефекти:

Реакция на депресивни симптоми към лекарства

отлична	добра	задоволителна	слаба	N/A
---------	-------	---------------	-------	-----

Реакция на страхови симптоми към лекарства

отлична	добра	задоволителна	слаба	N/A
---------	-------	---------------	-------	-----

Конкурентни лечебни състояния:

Оценка:

План:

- 1) продължава лечението;
- 2) промяна в дозировката;
- 3) нови лекарства;
- 4)

Назначени лабораторни изследвания:

Други:

1/11

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

90862.DOC

Patient: _____ Date _____

Current Medication: 1) _____
2) _____
3) _____
4) _____
5) _____
6) _____

Diagnoses: Axis 1: _____
Axis 2: _____ Axis 3: _____
GAF _____

Subjective: _____

Objective :	APPEARANCE _____	AFFECT _____
	SPEECH _____	CONCENTRATION _____
	MEMORY _____	IRRITABILITY _____
	APPETITE _____	AV HALLUC. _____
	CRYING SPELLS _____	ENERGY LEVEL _____
	SLEEP _____	WEIGHT _____

SIDE EFFECTS: _____

RESPONSE OF DEPRESSION SYMPTOMS TO MEDICATIONS:

EXCELLENT	GOOD	FAIR	POOR	N/A
-----------	------	------	------	-----

RESPONSE OF ANXIETY SYMPTOMS TO MEDICATIONS:

EXCELLENT	GOOD	FAIR	POOR	N/A
-----------	------	------	------	-----

CONCURRENT MEDICATION CONDITIONS: _____

ASSESSMENT: _____

PLAN: 1) Continue meds: _____
2) Change dosage: _____
3) New Med: _____
4) _____

LAB STUDIES ORDERED: _____
OTHER: _____

Fig. 1

2/11

Case Processing Summary(a)

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ankle * MEDS * Composition	4	3.1%	127	96.9%	131	100.0%
arm * MEDS * Composition	10	7.6%	121	92.4%	131	100.0%
Back * MEDS * Composition	69	52.7%	62	47.3%	131	100.0%
elbow * MEDS * Composition	11	8.4%	120	91.6%	131	100.0%
headache * MEDS * Composition	131	100.0%	0	.0%	131	100.0%
Knee * MEDS * Composition	19	14.5%	112	85.5%	131	100.0%
hip * MEDS * Composition	15	11.5%	116	88.5%	131	100.0%
Neck * MEDS * Composition	28	21.4%	103	78.6%	131	100.0%
leg * MEDS * Composition	13	9.9%	118	90.1%	131	100.0%
shoulder * MEDS * Composition	25	19.1%	106	80.9%	131	100.0%
wrist * MEDS * Composition	26	19.8%	105	80.2%	131	100.0%
a Limited to first 150 cases						

P

				Case Number	ankle	arm
c-dox-gu	Composition	5/5/10	1	26	.	.
			2	33	.	.
			3	41	.	.
			4	59	.	.
			5	73	.	.
			6	80	.	.
		Total	N			
			Mean			
		4/5/10	1	98	.	.
			2	112	.	.
			Total	N		
				Mean		

Fig. 2

3/11

		Total	N			
			Mean			
c-gab-do	Composition	5/5/5	1	34	.	.
			Total	N		
				Mean		
		Total	N			
			Mean			
carb	Composition	4	1	5	.	.
			Total	N		
				Mean		
		6	1	81	.	.
			Total	N		
				Mean		
		Total	N			
			Mean			
carb-ami	Composition	4/5	1	12	.	.
			2	40	.	.
			3	49	.	.
			4	64	.	.
			Total	N		
				Mean		
		Total	N			
			Mean			
carb-gab	Composition	4/4	1	27	.	mild-moderate
			2	35	.	.
			3	126	.	imoderate
			Total	N		2
				Mean		1.750
		Total	N			2
			Mean			1.750
			1	4	.	moderate
			2	13	.	.
			3	15	.	.

Fig. 2 (cont'd)

4/11

dox	Composition	5	4		42	.	.		
			5		46	.	none		
			6		74	.	.		
			7		95	moderate	.		
			8		116	.	.		
			9		121	.	.		
			10		128	.	moderate		
			Total	N		1	3		
				Mean		2.000	1.333		
		Total	N		1	3			
	Mean		2.000	1.333					
dox-chl	Composition	7/13	1		10	.	.		
			Total	N					
				Mean					
		5/10	1		21	.	.		
			2		29	.	.		
			3		30	.	.		
			Total	N					
				Mean					
		7/10	1		83	.	.		
			Total	N					
				Mean					
		Total	N						
			Mean						
					1		7	.	.
					2		9	.	.
3					14	.	.		
4					18	.	.		
5					20	.	.		
6					25	.	.		
7					36	.	.		
8					50	.	.		

Fig. 2 (cont'd)

5/11

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

Fig. 2 (cont'd)

6/11

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

Fig. 2 (cont'd)

7/11

k-car-pi	Composition	10/4/3	2		104			
			Total	N				
				Mean				
		Total	N					
			Mean					
k-dox-ch	Composition	20/10/5	1		100			
			Total	N				
				Mean				
		Total	N					
			Mean					
k-dox-gu	Composition	3/5/5	1		6			
			Total	N				
		20/5/10	1		63			
			Total	N				
				Mean				
		Total	N					
			Mean					
k-dox-pi	Composition	10/4/3/5	1		122			
			Total	N				
				Mean				
		Total	N					
			Mean					
k-g-do-g	Composition	10/4/5/10	1		17			
			Total	N				
				Mean				
		Total	N					
			Mean					
k-gab	Composition	20/4	1		115		none	
			Total	N				1
				Mean				.000
		Total	N					1
			Mean					.000
			1		117			

Fig. 2 (cont'd)

8/11

k-gab-am	Composition	20/5/5	Total	N			
				Mean			
k-gab-do	Composition	Total	N				
			Mean				
		20/4/5	1		55		
			Total	N			
				Mean			
		10/5/4	1		99	major	
			Total	N		1	
				Mean		3.000	
		10/5/5	1		113		
			Total	N			
				Mean			
		20/5/5	1		118		
			Total	N			
				Mean			
		Total	N			1	
			Mean			3.000	
k-gab-gu	Composition	20/4/4/1	1		94		
			Total	N			
				Mean			
		20/5/5	1		105		
			Total	N			
				Mean			
		Total	N				
			Mean				
			1		2		
			2		8	major	
			3		19		
			4		31		
			5		38		
			6		45	none	

Fig. 2 (cont'd)

9/11

k-gab-pi	Composition	10/4/3	7	56	.	.
			8	78	.	.
			9	89	.	.
			10	109	.	.
			11	120	.	.
			12	124	.	.
			13	130	.	.
			Total	N		2
				Mean		1.500
		10/4/1	1	16	.	.
			2	28	.	mild
			3	52	.	.
			4	66	.	.
			5	69	.	.
			6	75	moderate	.
			7	82	.	.
			8	84	.	.
			9	88	.	.
			10	91	.	.
			11	96	major	.
			12	125	.	.
			Total	N	2	1
				Mean	2.500	1.000
		10/1/3	1	114	.	.
			Total	N		
		Total	N		2	3
			Mean		2.500	1.333
k-pi	Composition	10/3	1	127	.	.
			Total	N		
		Total	Mean			
			N			
			1	110	.	.

Fig. 2 (cont'd)

10/11

la-li-gu	Composition	5/5/10	Total	N			
				Mean			
		Total	N				
			Mean				
lam-chl	Composition	7/10	1		3	.	moderate-major
			Total	N			1
				Mean			2.500
		10/10	1		24	.	.
			2		70	.	.
			3		106	.	.
			Total	N			
				Mean			
		Total	N				1
		Mean				2.500	
n-dox-ch	Composition	30/5/5	1		79	.	.
			Total	N			
				Mean			
		Total	N				
Mean							
naproxen	Composition	30	1		60	.	.
			Total	N			
		Total	N				
tri-chl	Composition	7/10	1		61	.	.
			Total	N			
				Mean			
		7/13	1		92	.	.
			2		107	.	.
			Total	N			
				Mean			
			Total	N			
Mean							

Fig. 2 (cont'd)

11/11

	Total	N		4	10
		Mean		2.500	1.400
June 2 1999 N=131					
a Limited to first 150 cases					

Fig. 2 (cont'd)