

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390030 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.05

(51) Int. Cl. A61P 25/24 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.23

(54) СОСТАВЫ (1S)-1-ФЕНИЛ-2-ПИРИДИН-2-ИЛЭТАНАМИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/043,075

(32) 2020.06.23

(33) US

(86) PCT/US2021/038564

(87) WO 2021/262779 2021.12.30

(71) Заявитель:
БИОХАВЕН ТСЭРЭПЫЮТИКС ЛТД.
(US)

(72) Изобретатель:

Берман Роберт, Кумар Раджеш,
Конвей Чарльз М., Донахью Мари К.,
Река Аджая Кумар (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В. (RU)

(57) Предложен фармацевтический состав, содержащий (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство; и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения. Также предложен способ лечения нейропатической боли путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтического состава.

A1

202390030

202390030

A1

СОСТАВЫ (1S)-1-ФЕНИЛ-2-ПИРИДИН-2-ИЛЭТАНАМИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной патентной заявки США № 63/043075, поданной 23 июня 2020 г., содержание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки, и на все вытекающие из этого преимущества в соответствии с §119 раздела 35 Кодекса законов США (35 U.S.C. § 119).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам и композициям для местного лечения нейропатической боли. В частности, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к составам для местного применения и способам местной доставки (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и пролекарств в носителе для местного применения, который ограничивает системное проникновение активного (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, в то же время обеспечивая эффективное облегчение симптомов нейропатической боли.

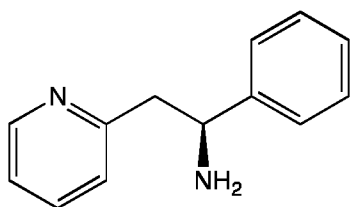
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Нейропатическая боль вызвана повреждением или травмой нервов, которые передают информацию между головным мозгом и спинным мозгом от кожи, мышц и других частей тела. Боль обычно описывается как ощущение жжения, и пораженные области часто чувствительны на ощупь. Симптомы нейропатической боли могут включать мучительную боль, покалывание, проблемы с правильным восприятием температуры и онемение.

[0003] Обычные причины нейропатической боли включают давление на нерв или повреждение нерва после травмы или операции, инфекции, рак, сосудистые мальформации, алкоголизм, неврологические заболевания, такие как рассеянный склероз, и метаболические состояния, такие как диабет. Нейропатическая боль также может быть побочным эффектом некоторых лекарственных средств. Иногда, однако, не удается установить, что именно может причинять страдания человеку, испытывающему боль. Хроническая нейропатическая боль очень распространена и может быть связана с основным заболеванием, таким как рак или диабетическая нейропатия, или может быть связана с лечением, таким как химиотерапия.

[0004] Основными целями лечения нейропатической боли являются максимально возможное купирование боли и минимизация негативных побочных эффектов лечения. Однако, обычные обезболивающие средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты или НПВС (например, ибупрофен, аспирин и парацетамол), обычно не эффективны при нейропатической боли.

[0005] Имеются единичные сообщения об использовании 2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанола (кетамин) для лечения нейропатической боли. (1*S*)-1-Фенил-2-пиридин-2-илэтанамин (ланицемин) представляет собой антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), который находился в разработке для лечения тяжелой и резистентной к лечению депрессии. Ланицемин отличается от кетамина тем, что он представляет собой антагонист NMDA-рецептора с низким уровнем связывания, демонстрирующий в клинических испытаниях сходные по быстрдействию антидепрессивные эффекты, но с незначительными психотомиметическими побочными эффектами или вообще без них. Однако ланицемин не обеспечивал достижения конечных точек исследования, и его разработка была прекращена спонсором клинических исследований. На сегодняшний день сообщения о клинических исследованиях ланицемина в качестве обезболивающего средства отсутствуют.



[0006] ланицемин

[0007] В данной области техники сохраняется потребность в эффективных методах лечения нейропатий и других нейропатических болей, в частности, в методах лечения, которые могут действовать по месту боли или рядом с ним с минимальным потенциалом побочных эффектов.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Варианты осуществления настоящего изобретения касаются составов для местного применения, содержащих (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин в качестве основного активного ингредиента.

[0009] В варианте осуществления предлагается фармацевтический состав для местного применения. Состав содержит (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически

приемлемую соль, его сольват или его пролекарство; и фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

[0010] В другом варианте осуществления предлагается способ лечения нейропатической боли у пациента, нуждающегося в таком лечении. Способ включает введение терапевтически эффективного количества вышеуказанного фармацевтического состава.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Следующее подробное описание приведено для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники в реализации вариантов осуществления настоящего изобретения. Далее будут подробно описаны примеры вариантов осуществления. Однако, эти варианты осуществления являются только примерами, и настоящее изобретение не ограничено ими, а определяется объемом приложенной формулы изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить изменения и вариации в описанные здесь варианты осуществления изобретения, не выходящие за пределы сущности или объема настоящего изобретения.

[0012] Соответственно, варианты осуществления просто описаны ниже, со ссылками на структуры и схемы, для пояснения аспектов настоящего изобретения. Используемый в данном документе термин «и/или» включает любые комбинации одного или нескольких соответствующих перечисленных элементов. Термин «или» означает «и/или». Такие выражения, как «по меньшей мере один из», предшествующие списку элементов, изменяют весь список элементов и не изменяют отдельные элементы списка.

[0013] Следует понимать, что когда элемент упоминается как находящийся «на» другом элементе, он может находиться в непосредственном контакте с другим элементом или между ними могут присутствовать промежуточные элементы. В отличие от этого, если элемент упоминается как находящийся «непосредственно на» другом элементе, промежуточные элементы отсутствуют.

[0014] Следует понимать, что, хотя термины первый, второй, третий и т.д. могут использоваться в данном документе для описания различных элементов, компонентов, областей, слоев и/или секций, такие элементы, компоненты, области, слои и/или секции не должны быть ограничены этими терминами. Эти термины используются только для отличия одного элемента, компонента, области, слоя или секции от другого элемента, компонента, области, слоя или секции. Таким образом, первый элемент, компонент, область, слой или секция, описанные ниже, могут быть названы вторым элементом, компонентом, областью,

слоем или секцией без отступления от положений вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0015] Следует понимать также, что термины «содержит» и/или «содержащий», или «включает» и/или «включающий», используемые в данном описании, указывают на наличие указанных признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают наличия или добавления одного или нескольких других признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

[0016] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, общеизвестные рядовому специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не является ограничивающей. Дополнительно, следует понимать, что термины, такие как определенные в общепринятых словарях, должны толковаться как имеющие значение, соответствующее их значению в контексте соответствующего уровня техники и настоящего изобретения, и не будут рассматриваться в идеализированном или чрезмерно формальном смысле, если это явным образом не указано в данном документе.

[0017] При использовании в данной заявке, если иное прямо не указано в данном документе, каждый из следующих терминов имеет указанное ниже значение. Дополнительные определения приведены по всей заявке. В тех случаях, когда термин не имеет конкретного определения в данном документе, этому термину придается значение, известное специалистам в данной области техники, применяющим этот термин в контексте его использования при описании вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0018] Указания на единственное число относятся к одному или нескольким (т.е. по меньшей мере одному) грамматическим объектам такого указания, если из контекста явным образом не следует иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или несколько элементов.

[0019] «Около» или «приблизительно», используемые в данном документе, включают указанную величину и значения в пределах приемлемого диапазона отклонений для конкретной величины, определенного специалистом в данной области техники с учетом рассматриваемого измерения и погрешности, связанной с измерением данной конкретной величины (т.е. ограничений системы измерения). Например, «около» может означать в пределах одного или нескольких стандартных отклонений или в пределах $\pm 30\%$, 20% , 10% , 5% от указанного значения.

[0020] При использовании в данном документе, если не дано иное конкретное определение, термин «замещенный» относится к группе, замещенной дейтерием, галогеном (-F, -Cl, -Br, -I), гидроксильной группой (-OH), аминогруппой (-NH₂), карбоксильной группой (-CO₂H), замещенной или незамещенной C1-C10 аминогруппой, нитрогруппой (-NO₂), C1-C10 алкильной группой, C3-C10 циклоалкильной группой, C6-C12 арильной группой, C1-C10 алкоксигруппой, C1-C10 трифторалкильной группой, такой как трифторметильная группа (-CF₃) и т.п., или цианогруппой (-CN) вместо по меньшей мере одного водорода замещающей группы или соединения.

[0021] Дополнительные аспекты будут изложены частично в приведенном далее описании и, частично, будут очевидны из описания.

[0022] Исходные материалы, пригодные для изготовления фармацевтических составов в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, являются коммерчески доступными или могут быть приготовлены специалистами в данной области техники.

ОСНОВНЫЕ АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ

[0023] Основной активный ингредиент состава, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, включает (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство.

[0024] В варианте осуществления активный ингредиент может представлять собой (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, который может быть получен коммерческим путем, или может быть приготовлен в соответствии с опубликованной процедурой. См. патентную публикацию PCT WO 93/20052, описывающую синтез свободного основания (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина и дигидрохлоридной соли (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина.

[0025] В другом варианте осуществления, активный ингредиент может быть фармацевтически приемлемой солью (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина или сольватом соли. Фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными кислотными аддитивными солями или комплексами металлов, широко используемыми в фармацевтической промышленности. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и сопоставимы с разумным соотношением польза/риск.

[0026] Фармацевтически приемлемые соли аминов и другие типы соединений хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19. Соли могут быть приготовлены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по изобретению, или отдельно путем проведения реакции функции свободного основания или свободной кислоты с подходящим реагентом, как в общих чертах описано ниже. Например, функция свободного основания может быть введена в реакцию с подходящей кислотой. Кроме того, в тех случаях, когда соединения по изобретению несут кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли металлов, такие как соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; и соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли, образуемые аминоклассами с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскоорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеканат, валератные соли и т.п. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0027] В варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль может быть солью C1-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу $R_1\text{-CO}_2\text{H}$, где R_1 представляет собой липофильный фрагмент. C1-C30 карбоновая кислота может быть незамещенной или

замещенной. Фармацевтически приемлемая соль может быть солью C1-C5 (короткоцепочечной) карбоновой кислоты, солью C6-C12 карбоновой кислоты (со средней длиной цепи), солью C13-C21 (длинноцепочечной) карбоновой кислоты, или солью C22-C30 (очень длинноцепочечной) карбоновой кислоты. C1-C30 карбоновая кислота может быть линейной (неразветвленной) или разветвленной.

[0028] C1-C30 карбоновая кислота может быть природной жирной кислотой, которая может быть насыщенной или ненасыщенной. Используемый в данном документе термин «насыщенная жирная кислота» относится к C1-C30 карбоновой кислоте, не содержащей элементов ненасыщенности (*т.е.*, без двойной связи или тройной связи), и термин «ненасыщенная жирная кислота» относится к C1-C30 карбоновой кислоте, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, причем по меньшей мере одна связь может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию.

[0029] Примеры насыщенных жирных кислот включают, без ограничений, каприловую кислоту (октановую кислоту), каприновую кислоту (декановую кислоту), лауриновую кислоту (додекановую кислоту), стеариновую кислоту (октадекановую кислоту), арахидиновую кислоту (эйкозановую кислоту), бегеновую кислоту (докозановую кислоту), лигноцериновую кислоту (тетракозановую кислоту) или церотовую кислоту (гексакозановую кислоту).

[0030] Примеры *цис*-ненасыщенных жирных кислот включают, без ограничений, миристолеиновую кислоту (*цис*-тетрадец-9-еновую кислоту), пальмитолеиновую кислоту (*цис*-гексадец-9-еновую кислоту), сапиеновую кислоту (*цис*-гексадец-6-еновую кислоту), олеиновую кислоту (*цис*-октадец-9-еновую кислоту), линолевую кислоту (*цис,цис*-октадека-9,12-диеновую кислоту), $\square$ -линолевую кислоту (*цис,цис,цис*-октадека-9,12,15-триеновую кислоту), арахидоновую кислоту (*цис,цис,цис,цис*-эйкоза-5,8,11,14-тетраеновую кислоту), эйкозапентаеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис*-эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновую кислоту), эруковую (*erusic*) кислоту (*цис*-докоза-13-еновую кислоту), или докозагексаеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис,цис*-докоза-4,7,10,13,16,19-гексеновую кислоту).

[0031] Примеры *транс*-ненасыщенной жирной кислоты включают, без ограничений, элаидиновую кислоту (*транс*-октадец-9-еновую кислоту), вакценовую кислоту (*транс*-октадец-11-еновую кислоту), или линоэлаидиновую кислоту (*транс, транс*-октадека-9,12-диеновую кислоту).

[0032] Природная жирная кислота может быть карбоновой кислотой с неразветвленной цепью, содержащей нечетное число атомов углерода, такой как пентадекановая кислота или

гептадекановая кислота. Однако, природная жирная кислота также может быть карбоновой кислотой с неразветвленной цепью, содержащей четное число атомов углерода.

[0033] Природная жирная кислота может быть омега-3 жирной кислотой. Примеры омега-3 жирных кислот включают, без ограничений, α -линолевую кислоту, стеарионовую кислоту (*цис,цис,цис,цис*-октадека-5,6,12,15-тетраеновую кислоту), эйкозатетраеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис*-октадека-8,11,14,17-тетраеновую кислоту), эйкозапентаеновую кислоту, клупанодоновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис*-докоза-7,10,13,16,19-пентаеновую кислоту), тетракозапентаеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис*-тетракоза-6, 9,12,15,18-пентаеновую кислоту), тетракозагексаеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис*-тетракоза-9,12,15,18,21-гексаеновую кислоту) или докозагексаеновую кислоту.

[0034] Природная жирная кислота может быть омега-6 жирной кислотой. Примеры омега-6 жирных кислот включают, без ограничений, линолевую кислоту, γ -линолевую кислоту (*цис,цис,цис*-октадека-6,9,12-триеновую кислоту), дигомо- γ -линолевую кислоту (*цис,цис,цис*-октадека-8,11,14-триеновую кислоту), арахидоновую кислоту, тетракозатетраеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис*-эйкоза-9,12,15,18-тетраеновую кислоту), тетракозапентаеновую кислоту (*цис,цис,цис,цис,цис*-тетракоза-9,12,15,18,21-пентаеновую кислоту) или кислоту Осбонда (*цис,цис,цис,цис,цис*-докоза-4,7,10,13,16-пентаеновую кислоту).

[0035] Соли жирной кислоты с (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанаминном могут обладать улучшенной стабильностью и повышенной проницаемостью по сравнению со свободным основанием (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина и, таким образом, могут быть желательными в составах для местного применения, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[0036] В другом варианте осуществления, активный ингредиент может быть сольватом (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина. Сольваты представляют собой соединения, образованные путем сольватации, которые являются комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Сольватация представляет собой взаимодействие растворенного вещества с растворителем, которое приводит к стабилизации частиц растворенного вещества в растворе. Можно также говорить о сольватированном состоянии, когда ион в растворе образует комплекс с молекулами растворителя. Разница в физических свойствах разных сольватов и их полиморфных форм вызвана разной ориентацией и межмолекулярными взаимодействиями соседних молекул в твердом веществе. Полиморфные формы соединений или сольватов можно различить с помощью рентгеновской

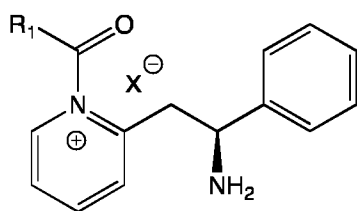
дифракции и другими методами, такими как инфракрасная спектроскопия или рамановская спектроскопия.

[0037] При контакте с подходящим растворителем, (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин может образовывать гидрат с водой, сольват с C1-C30 спиртом (например, метанолом, этанолом, пропанолом и т.д.); аддукт с C1-C30 аминсоединением (например, аммиак, метиламин, этиламин и т.д.); аддукт с C1-C30 карбоновой кислотой (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой и т.д.); комплексы с этаноламином, хинолином, аминокислотами и т.п. Сольват с C1-30 спиртом может быть сольватом с C1-C20 спиртом, сольватом с C1-C10 спиртом, или сольватом с C1-C5 спиртом. Обычно, гидраты и сольваты (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина образуются при перекристаллизации. Теоретически, любое соединение, содержащее фрагмент, имеющий активный атом водорода (например, -OH, -NH, -SH, -PH), или фрагмент, имеющий неподеленную электронную пару (например, O, N, S, P), может образовывать сольват с (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин.

[0038] В другом варианте осуществления, активный ингредиент может быть пролекарством (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина. Кожа в качестве пути доставки лекарственных средств была широко изучена, но из-за преобладающе барьерной функции рогового слоя кожи клиническое применение чрескожной доставки лекарств может быть ограниченным. Одной из стратегий решения этой проблемы проницаемости лекарств через кожу является использование пролекарственной формы (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина. Пролекарства представляют собой неактивные соединения, которые метаболизируются химически или ферментативно контролируемым или предсказуемым образом до исходного активного препарата. Пролекарства могут улучшать дермальную/трансдермальную доставку лекарств посредством различных механизмов, включая увеличение коэффициента распределения в кожу, увеличение водной растворимости, уменьшение кристаллизации и т.д. Помимо самого пролекарства, важна также оптимизация носителя. Распределение пролекарства между кожей и носителем, а также взаимодействие пролекарство-носитель может влиять на повышение эффективности проникновения в кожу. Детальный обзор стратегии использования пролекарств для улучшения доставки препаратов через кожу приведен в Fang J-Y. et al. *Curr. Drug. Discov. Technol.* **2006**, 3(3), 211-224.

[0039] В варианте осуществления, пролекарство (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина может быть представлено следующей химической Формулой 1:

[0040] Химическая Формула 1



[0041] В химической Формуле 1,

[0042] R_1 представляет собой липофильный фрагмент, полученный из C1-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу $R_1\text{-CO}_2\text{H}$, как было описано выше в связи с фармацевтически приемлемой солью (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, и

[0043] X представляет собой фрагмент, полученный из неорганической или органической кислоты.

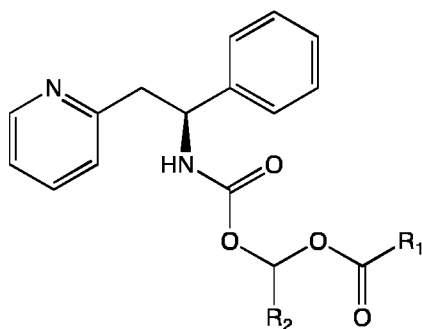
[0044] В химической Формуле 1, X может быть галогеном или остатком азотсодержащей, серосодержащей или фосфорсодержащей неорганической или органической кислоты.

[0045] Пролекарства, имеющие химическую Формулу 1, могут быть получены путем проведения реакции (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин с C1-C30 алканоилгалогенидом, имеющим формулу $R_1\text{-CO}_2\text{X}$, где X обозначает галоген, например, фтор, хлор, бром или йод. При необходимости, группа X может быть впоследствии обменяна на другой анионный фрагмент. Перед проведением реакции (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин с $R_1\text{-CO}_2\text{X}$ может потребоваться защита аминогруппы (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин. Защитная группа может быть затем удалена для получения требуемого пролекарства.

[0046] Пролекарство, имеющее химическую Формулу 1, может быть пригодно для приготовления составов для местного применения. После нанесения на и проникновения через кожу пролекарство может подвергаться ферментативному расщеплению по связи, соединяющей атом углерода карбонильной группы и атом азота пиридинового кольца. Ферменты, участвующие в расщеплении связи углерод-азот, представляют собой эстеразы, присутствующие во всех слоях кожи человека и животных.

[0047] В другом варианте осуществления пролекарство (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин может быть представлено следующей химической Формулой 2:

[0048] Химическая Формула 2



[0049] В химической Формуле 2,

[0050] R_1 представляет собой липофильный фрагмент, полученный из C1-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу $R_1\text{-CO}_2\text{H}$, как было описано выше в связи с фармацевтически приемлемой солью (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанаминa,

[0051] R_2 обозначает H или C1-C10 незамещенную или замещенную углеводородную группу, и

[0052] X представляет собой фрагмент, полученный из неорганической или органической кислоты.

[0053] В химической Формуле 2 R_1 может быть липофильным фрагментом, полученным из C8-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу $R_1\text{-CO}_2\text{H}$. R_2 может быть C1-C10 алкильной группой, C1-C10 алкенильной группой или C1-C10 алкинильной группой. X может быть галогеном или остатком азотсодержащей, серосодержащей или фосфорсодержащей неорганической или органической кислоты.

[0054] Пролекарства, имеющие химическую Формулу 2, могут быть получены в соответствии со способом, описанным в патентной публикации PCT WO 2015/067923.

[0055] Пролекарство, имеющее химическую Формулу 2, может быть пригодно для приготовления составов для местного применения. После нанесения на и проникновения через кожу пролекарство может подвергаться ферментативному расщеплению по связи, соединяющей атом углерода карбонильной группы и атом азота пиридинового кольца. Ферменты, участвующие в расщеплении связи углерод-азот, представляют собой эстеразы, присутствующие во всех слоях кожи человека и животных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ

МЕСТНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

[0056] Составы, описанные в данном документе, могут включать один или несколько местных анальгетиков. Используемый в данном документе термин «местный анальгетик» относится к любому препарату, который ослабляет или устраняет боль, не вызывая онемения, или любому препарату, который обеспечивает регионарную блокаду ноцицептивных путей (афферентных и/или эфферентных). Местный анальгетик может быть любым местным анальгетиком, известным или еще не разработанным. В случае присутствия в составе, количество местного анальгетика может составлять от около 0,1 до около 10 % мас. от общего веса состава, например, от около 1 до 5 % мас. от общего веса состава.

[0057] Примерами местных анальгетиков являются нестероидные противовоспалительные средства («НПВС»). См., например, *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems* (Tapash K. Ghosh et al. eds., 1997, pp. 87-93). НПВС обеспечивают анальгетические и жаропонижающие (противолихорадочные) эффекты и, в более высоких дозах, противовоспалительные эффекты. Термин «нестероидные» отличает эти препараты от стероидов, которые, помимо широкого спектра других эффектов, обладают схожим эйкозаноид-угнетающим, противовоспалительным действием. Как анальгетики, НПВС необычны тем, что не являются наркотиками. НПВС обычно показаны для лечения острых или хронических заболеваний, которые сопровождаются болью и воспалением. Обычные группы классификации НПВС включают: салицилаты (например, аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал и сальсалат, производные пропионовой кислоты (например, ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин и локсопрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак и набуметон), производные эноловой кислоты (например, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам и изоксикам), производные фенамовой кислоты (например, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота и толфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб, фирококсиб и парацетамол), и сульфонанилиды (например, нимесулиды), наряду с другими соединениями, не попадающими в одну из этих категорий (например, ликофелон, лизина клониксинат, и гиперфорин, и кальцитриол). НПВС, принадлежащие к одной группе, демонстрируют тенденцию к сходным характеристикам и переносимости. Судя по всему, клиническая эффективность НПВС при использовании в эквивалентных дозах отличается незначительно.

Скорее, различия между соединениями обычно касаются режимов дозирования, пути введения и профиля переносимости.

[0058] Известно, что опиоиды, такие как морфин, обладают местными обезболивающими свойствами при местном применении у млекопитающих. См., например, патент США № 5948389 и Christoph Stein et al. *Pain* **1997**, 71, 119-121.

[0059] Используемый в данном документе термин «опиоид» относится ко всем агонистам и антагонистам опиоидных рецепторов, таким как мю (μ), каппа (κ) и дельта (δ) опиоидным рецепторам и их субтипам. Обсуждение опиоидных рецепторов и субтипов приведено в Goodman & Gilman, *Pharmacological Basis of Therapeutics* 521-525 (Joel G. Hardman et al. eds., 9th ed. 20 1996). Опиоид может быть любым агонистом или антагонистом опиоидного рецептора, известным или еще не разработанным. Опиоиды могут взаимодействовать с μ -опиоидным рецептором, κ -опиоидным рецептором, или обоими. Опиоид может быть агонистом опиоидного рецептора.

[0060] Примеры пригодных опиоидов включают, без ограничений, алфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, бензитрамид, нор-биналторфимин, бремасоцин, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, СТОР, DAMGO, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, дигидрокодеин, дигидрокодеиненолацетат, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, дипренорфин, DPDPE, эптазоцин, этогептазин, этилкетоглицлазоцин, этилметилтиамбутен, этонитазен, эторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, лофентанил, лоперамид, меперидин, мептазинол, метазокаин, метадон, метопон, морфин, мирофин, налбуфин, налтриндол, бензоилгидразон, налтрексон, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, норнорфин, норпибанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, папаверин, пентазоцин, фенадоксон, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиртрамид, профептазин, промедол, пропирам, пропоксифен, ремифентанил, спирадолин, суфентанил, тилидин, U50488 и U69593, амифеназол, циклазоцин, леваллорфан, налмефен, налорфин, налоксон и налтрексон или их фармацевтически приемлемые соли, или их комбинации.

[0061] Примеры пептидных опиоидов включают, без ограничений, Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu ([Leu 5]энкефалин), Tyr-Gly-Gly-Phe-Met ([Met 5]энкефалин), Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln (динорфин А), Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr (динорфин В), Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys (α -неоэндорфин), Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro (β -неоэндорфин), Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-

Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu ((β h-эндорфин), [D-Ala 2, MePhe 4 Gly(ol) 5]энкефалин (DAMGO), [D-Pen 2, D-Pen 5]энкефалин (DPDPE), [D-Ser 2, Leu 5]энкефалин-Thr 6 (DSLET), [D-Ala 2, D-Leu 5]энкефалин (DADL), D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂ (CTOP), [D-Ala 2, N-MePhe 4, Met(O) 5-ol]энкефалин (FK-33824), Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH₂ ([D-Ala 2]дельторфин I), Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂ ([D-Ala 2 Glu 4]дельторфин II), Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂ (морфицептин), Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH₂ (PL017), [D-Ala 2, Leu 5, Cys 6]энкефалин (DALCE), или их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси. Опиоиды могут включать морфин, лоперамид и производные лоперамида, такие как раскрытые в патентах США №№ 5763445; 5981513; 5869521; 5744458; 5760023; 5798093; 5849762; 5811078; 6004964; 5962477; 5688955; 5888494; 5646151; и 5667773, или их фармацевтически приемлемые соли, или их комбинации.

[0062] Другие примеры местных анальгетиков включают антихолинергические агенты, примером которых являются трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, описанный в патенте США № 3205264. Предположительно, механизм действия амитриптилина обусловлен антихолинергическим действием трициклического антидепрессанта. После прохождения антидепрессанта (или какого-либо другого антихолинергического препарата) через дерму, он действует путем блокирования нейротрансмиттера ацетилхолина. Это предотвращает передачу импульсов в болевых волокнах А-дельта и С, что приводит к облегчению боли.

[0063] Для продления местного обезболивающего эффекта согласно вариантам осуществления настоящего изобретения в составы также могут быть включены местные анальгетики, например, глюкокортикостероид (см., например, патент США № 5922340) или вазоконстриктор, например, катехоламин.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

[0064] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут включать один или несколько дополнительных местных анестетиков. Используемый в данном документе термин «местный анестетик» относится к любому соединению или композиции, которые ослабляют или устраняют боль, вызывая местную нечувствительность. Местный анестетик может быть любым местным анестетиком, известным или еще не разработанным. В случае использования в составе препарата, количество местного анестетика может составлять от около 0,1 до около 10 % мас. от общего веса состава.

[0065] Примеры местных анестетиков, пригодных для использования в составе, включают блокаторы натриевых каналов. Блокаторы натриевых каналов, такие как лидокаин, предотвращают генерацию и проведение нервных импульсов путем уменьшения или предотвращения большого преходящего увеличения проницаемости возбудимых мембран для Na^+ . Примеры блокаторов натриевых каналов включают, без ограничений, амбукаин, амоланон, амилкаин, беноксинат, бензокаин, этоксикаин, бифенамин, бупивакаин, бутакан, бутамбен, бутаниликаин, бутетамин, бутоксикаин, картикаин, хлорпрокаин, кокаэтилен, кокаин, циклометикаин, дибукаин, диметизоквин, диметокан, диперодон, диклонин, эгогонидин, эгогонин, эупроцин, феналкомин, формокан, гексилкаин, гидрокситетракаин, изобутил-*n*-аминобензоат, лейцинокан, левосадрол, лидокаин, мепивакаин, меприлкаин, метабутоксикаин, метилхлорид, миртекан, наепан, октакан, ортокан, оксетазан, парентоксикаин, фенакан, фенол, пиперокан, пиридокан, полидоканол, прамоксин, прилокан, прокаин, пропанокан, пропаракан, пропипокан, пропоксикаин, псевдококан, пиррокан, ропивакаин, салициловый спирт, тетракан, толикаин, тримекан, золармин, или их фармацевтически приемлемые соли, или их комбинации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

[0066] Составы, описанные в данном документе, могут включать лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль. Используемый в данном документе термин «лекарственное средство» относится к любому соединению или композиции, отличным от местного анальгетика или анестетика, которые создают терапевтический эффект. Рядовой специалист в данной области техники может выбрать лекарственное средство для включения в состав и его соответствующую концентрацию в зависимости от показаний и желаемого эффекта. Примеры лекарственных средств включают, без ограничений, противогрибковые средства, такие как циклопирокс, хлорксилеол, триацетин, сулконазол, нистатин, ундециленовая кислота, толнафтат, миконизол, клотримазол, оксиконазол, гризеофульвин, эконазол, кетоконазол и амфотерицин В; антибиотики, такие как мупироцин, эритромицин, клиндамицин, гентамицин, полимиксин, бацитрацин и серебра сульфадиазин; антисептики, такие как йод, повидин-йод, бензалкония хлорид, бензойная кислота, хлоргексидин, нитрофуразол, бензоилпероксид, перекись водорода, гексахлорофен, фенол, резорцин и цетилпиридиния хлорид; и противовоспалительные средства, такие как гидрокортизон, преднизон, триамцинолон, бетаметазон, дексаметазон.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

[0067] Составы, описанные в данном документе, могут включать нейропротекторные средства, представляющие собой соединение или композицию, которые вводят для предотвращения или замедления поражения или потери нейронов. Несколько нейропротекторных средств были протестированы для профилактики индуцированной химиотерапией периферической нейропатии (CIPN) с разными результатами (Pachman et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2011**, 90, 377-386); они включают, без ограничений, кальций, магний, глутатион, глутамин, карбамазепин, оксикарбазепин, витамин Е, эритропоэтин, аллопрегнанолон, вальпроат, альфа-липоевую кислоту, ацетил-L-карнитин и комбинации, такие как инфузии кальция и магния.

ЭКСПИЦИЕНТЫ И СОСТАВЫ

[0068] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения включают терапевтически эффективное количество активного ингредиента в носителе для местного применения, который ограничивает проникновение (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина в кожу в целом, в частности, в эпидермис, дерму и дерматомы или, альтернативно, минимизирует системное проникновение. Состав обычно включает (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанин в количестве, достаточном для лечения нейропатии при местном введении состава в физиологически приемлемой среде или носителе. Составы, в которые включены описанные в данном документе композиции, могут быть приготовлены в любой из различных лекарственных форм, включая растворы, суспензии, мази и твердые вкладыши. Примерами могут служить кремы, лосьоны, гели, мази, суппозитории, спреи, пены, линименты, аэрозоли, буккальные и сублингвальные таблетки, различные пассивные и активные устройства местного применения для впитывания через кожу и слизистые оболочки, включая местные аппликации и т.п.

ЗАМЕДЛИТЕЛИ ПРОНИКНОВЕНИЯ В КОЖУ

[0069] Местное введение предназначено для максимального увеличения доставки препарата через роговой слой и внутрь эпидермиса, дермы или дерматома, чтобы минимизировать всасывание в кровеносную систему. Таким образом, некоторые эксципиенты могут быть использованы в составах для местного применения, раскрытых в данном документе, для предотвращения прохождения активных ингредиентов или эксципиентов в нижние слои кожи. Эти так называемые замедлители проникновения в кожу были

разработаны для некоторых безрецептурных составов для кожи, таких как солнцезащитные средства, у которых место действия ограничено поверхностью кожи или верхними слоями кожи. Исследования в области усиления или замедления проникновения дают ценные сведения о взаимосвязи структуры и активности усилителей, а также замедлителей, включая такие соединения, как кеторолака стеарат, аналоги аминокaproлактама, сложные эфиры дикарбоновых кислот, цитрат натрия и т.п. См., например, Asbill C. S. and Michniak B. B., *Pharm Sci & Tech Today*, **2000**, 3, 36-41; Kaushik D. et al., *Exp Opin Drug Del* **2008**, 5, 517-529; Trommer H. and Neubert R. H. H. *Skin Pharmacol Physiol* **2006**, 19, 106-121; Neubert R et al., *Pharmazeutische Zeitung* **1996**, 141, 1483-1493; Benson H. A. E., *Curr Drug Del* **2005**, 2, 23-33.

НОСИТЕЛИ

[0070] Состав может включать дерматологически приемлемый носитель. Дерматологически приемлемый носитель может быть твердым носителем, таким как оксид алюминия, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния или тальк; и/или жидким носителем, например, водой, смесями воды и смешивающихся с водой растворителями, такими как низшие алканолаы или растительные масла, и водорастворимыми офтальмологически приемлемыми нетоксичными полимерами, например, производными целлюлозы, такими как метилцеллюлоза. Обычный носитель для местного применения типа крема или мази, который может использоваться в соответствии со способами и составами, описанными в данном документе, включает смесь воды, глицерина, пропиленгликоля и метилпарабена. Носители для местного применения могут также включать другие обычные эмульгаторы и умягчители, включая альгинаты, глицерилстеарат, ПЭГ-100 стеарат, цетиловый спирт, пропилпарабен, бутилпарабен, сорбиты, полиэтоксифирированный ангидросорбитмоностеарат (TWEEN®), белый вазелин (VASELINE®), триэтаноламин, жир страуса эму, экстракт алоэ, ланолин, масло какао и т.п.

[0071] Терапевтические агенты также могут быть введены в липосомальных составах, которые позволяют терапевтическим агентам проникать в кожу. Такие липосомальные составы описаны в патентах США №№ 5169637; 5000958; 5049388; 4975282; 5194266; 5023087; 5688525; 5874104; 5409704; 5552155; 5356633; 5032582; 4994213; и публикации РСТ № WO 96/40061. Примеры других подходящих носителей описаны в патенте США № 4877805 и публикации ЕР № 0586106. Пригодные носители для вариантов осуществления настоящего изобретения могут также включать минеральное масло, вазелиновое масло,

полидецен, стеариновую кислоту, изопропилмиристат, полиоксил 40 стеарат, стеариловый спирт или растительное масло.

[0072] Пригодные носители для местного применения известны квалифицированным специалистам. Для приготовления подходящих составов для местного применения без излишних экспериментов можно обратиться к стандартным источникам, таким как Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006), J. G., Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, McGraw-Hill Professional; Shah & Maibach, *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration*, 1st edition, Plenum Pub Corp.; Hillery et al., *Drug Delivery and Targeting: For Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*, Harwood Academic Pub.; Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins. Пригодные дозировки также могут быть определены на основе данного текста и упоминаемых в данном документе источников.

РАСТВОРИТЕЛИ И СОЛЮБИЛИЗАТОРЫ

[0073] Состав может включать растворитель или солюбилизатор. Примеры растворителей или солюбилизаторов, которые может содержать фармацевтически приемлемый носитель данного состава, включают один или несколько из таких материалов, как глицерин, пропиленгликоль, изопропанол, этанол, различные полиэтиленгликоли, блок-сополимеры этиленгликоля и пропиленгликоля, ацетилированные моноглицериды, ланолин, минеральное масло, воду, водные буферы и т.п.

[0074] Состав может включать смешивающийся с водой алкиленгликоль. Пригодные смешивающиеся с водой алкиленгликоли представляют собой полиатомные спирты, такие как глицерин, дипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль, гексиленгликоль и т.п. Пропиленгликоль является предпочтительным смешивающимся с водой алкиленгликолем.

[0075] Пропиленгликоль представляет собой бесцветную, почти без запаха, прозрачную вязкую жидкость. Пропиленгликоль в составе по настоящему изобретению служит растворителем и антимикробным средством. Точка замерзания воды понижается при смешивании с пропиленгликолем из-за увеличения возможностей образования водородных связей. Общая концентрация пропиленгликоля не может превышать 12 % мас. от общего веса состава во избежание негативного влияния на проницаемость и физическую стабильность.

ЛИПОФИЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

[0076] Состав может включать липофильный компонент. Липофильный компонент в составе, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, может быть любым водонерастворимым (гидрофобным) органическим материалом или смесью материалов, которая может образовывать стабильную эмульсию, включающую (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство, пригодными для внутрикожного введения. Липофильный компонент может составлять от около 15 до около 40 % мас., например, около 20 % мас. от общего веса состава.

[0077] Пригодные липофильные компоненты известны в данной области техники и включают, без ограничений, растительные, ореховые и семенные масла, такие как миндальное масло, касторовое масло, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, масло жожобы, льняное масло, масло виноградных косточек, рапсовое масло, горчичное масло, оливковое масло, пальмовое и пальмоядровое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, подсолнечное масло, масло крамбе, масло пшеничных зародышей и масло какао; животные масла и жиры, такие как ланолин, твердый животный жир, топленый свиной жир, говяжий жир, молочный жир, норковый жир и рыбий жир; углеводородные и нефтяные масла, такие как вазелиновое масло, минеральное масло, и жидкий парафин; и высшие жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, бегеновая кислота, олеиновая кислота, 12-гидроксистеариновая кислота, ундециленовая кислота, жирные кислоты таллового масла, жирные кислоты ланолина, изостеариновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота, и их производные.

[0078] Липофильный компонент может включать эмульгирующий агент, который используется для стабилизации эмульсии и содержит в своей химической структуре как гидрофобный, так и гидрофильный компонент. Эмульгирующие агенты могут также способствовать растворению ингредиентов в растворителе, в котором они обычно не растворяются. Эмульгирующие агенты обычно концентрируются и адсорбируются на поверхности раздела масло:вода, создавая защитный барьер вокруг диспергированных капелек. Примеры эмульгирующих агентов включают трагакант, триэтаноламинолеат, олеат калия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, глицерилмоностеарат и полимеры, такие как Spans[®] (например, Span[®] 20, 40, 60, 65, 80, 85), твины (Tweens[®]) (например, Tween[®] 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85), ПЭГ 400 моноолеат, ПЭГ 400 моностеарат, ПЭГ 400 монолаурат и ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло

(производное полиэтиленгликоля и касторового масла). Эмульгирующие агенты можно классифицировать по химической структуре или механизму действия. Все эмульгирующие агенты должны быть химически стабильными в системе, инертными и химически неактивными по отношению к другим компонентам состава, и нетоксичными и нераздражающими. Примеры синтетических эмульгирующих агентов включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, щелочные мыла (например, олеат натрия или калия), аминовые мыла (например, триэтаноламинстеарат), детергенты (например, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, докузат натрия), сложные эфиры сорбитана (Spans®), производные полиоксиэтилена и сложных эфиров сорбитана (Tweens®) или глицериловые сложные эфиры. Примеры гидроколлоидных эмульгирующих агентов включают производные продуктов растительного происхождения (например, гуммиарабик, трагакант, агар, пектин, каррагенан, лецитин), производные продуктов животного происхождения (например, желатин, ланолин, холестерин), полусинтетические агенты (например, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза) и синтетические агенты (например, карбополы (Carbopols®)). Примеры твердых дисперсных эмульгирующих агентов включают бентонит, вигум (veegum), гекторит, гидроксид магния, гидроксид алюминия и трисиликат магния.

[0079] Липофильный компонент может включать агент повышения жесткости, который представляет собой гидрофобный материал, твердый при комнатной температуре, но плавящийся в диапазоне температур от около 40 °C до 80 °C для обеспечения составу кремообразной консистенции, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения. Количество агента повышения жесткости может составлять от около 1 до около 10 % мас. от общего веса состава. Примеры пригодных агентов повышения жесткости включают, без ограничений, цетиловый спирт, воск на основе сложных цетиловых эфиров, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, лауриловый спирт, спирт miracle (длинноцепочечный жирный спирт из непищевого растительного масла), цетостеариловый спирт, белый воск, желтый воск, пчелиный воск, канделильский воск, хлопковый воск, карнаубский воск, мириковый воск, воск рисовых отрубей. В варианте осуществления агент повышения жесткости может быть цетиловым спиртом.

[0080] Липофильный компонент может включать гидрофобный материал, который способствует абсорбции (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства в кожу, называемый в данном документе «липофильный усилитель интрадермального проникновения». Количество липофильного усилителя интрадермального проникновения в составе может составлять от около 1 до около

99 % мас., например, от около 1 до около 15 % от общего веса состава. Пригодные липофильные усилители интрадермального проникновения включают изопропилмиристат, глицеринмонолаурат, глицеринмоноолеат, глицеринмонолинолеат, изопропилизостеарат, изопропиллинолеат, комбинация изопропилмиристата/моноглицерида жирной кислоты, комбинация изопропилмиристата/этанола/L-молочной кислоты, изопропилпальмитат, метилацетат, метилкаприлат и метиллаурат.

[0081] Липофильный компонент может дополнительно включать липофильный растворитель, который может включать смесь одного или нескольких алифатических спиртов (например, C2-C8 одноатомных алканольных спиртов) и одного или нескольких C8-C30 алифатических сложных эфиров. Альтернативно, липофильным растворителем могут быть один или несколько C8-C30 алифатических сложных эфиров. Пригодными одноатомными алканольными спиртами являются C2 и C3 алканола, такие как этанол, пропанол, изопропанол и т.п. Изопропиловый спирт и этиловый спирт представляют собой бесцветные горючие химические соединения. Они смешиваются с водой, спиртом, эфиром и хлороформом. Изопропиловый спирт и этиловый спирт растворяют широкий спектр неполярных соединений. Они также быстро испаряются и являются относительно нетоксичными, по сравнению с альтернативными растворителями. В составе по настоящему изобретению, изопропиловый спирт и этиловый спирт действуют как растворители и усилители проникновения. Пригодными алифатическими сложными эфирами являются лауриллактат, пропиленгликольлаурат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, пропиленгликолькаприлат, ланолин и т.п. Лауриллактат, пропиленгликольлаурат и изопропилмиристат являются предпочтительными алифатическими сложными эфирами. Лауриллактат и пропиленгликольлаурат являются особенно предпочтительными алифатическими сложными эфирами. В составах, содержащих изопропилмиристат, изопропилмиристат может выступать в роли растворителя, стабилизатора, а также умягчителя.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, состав может включать 10-60 % мас. одного или нескольких алифатических спиртов (например, 10-50 % мас., 10-40 % мас., 20-60 % мас., 20-50 % мас., или 20-40 % мас. от общего веса состава).

[0083] В определенных вариантах осуществления состав может включать 1-10 % мас. одного или нескольких алифатических сложных эфиров (например, 1-6 % мас., 2-10 % мас., 2-6 % мас., 3-10 % мас., или 3-6 % мас.) от общего веса состава.

[0084] Спирты, присутствующие в составах, способствуют проникновению в кожу, причем общая концентрация одноатомного спирта может составлять 50 % мас. или менее (например,

45 % мас. или менее, 40 % мас. или менее, или 35 % мас. или менее) от общего веса состава для поддержания оптимального проникновения к коже.

ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

[0085] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут включать поверхностно-активное вещество для стабилизации эмульсии. Поверхностно-активные вещества могут быть катионными, неионными, анионными или амфотерными. Более подробное описание поверхностно-активных веществ и эмульсий приведено в Gillian M. Eccleston, *Emulsions*, в *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 5, 137-184 (James C. Swarbrick & James C. Boylan eds. 1988). Для использования в составе, поверхностно-активное вещество может быть любым интрадермально приемлемым гидрофильным или гидрофобным материалом или смесью материалов, способным стабилизировать эмульсию типа масло-в-воде. Рядовой специалист в данной области техники сможет выбрать пригодное поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ на основании значений гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) поверхностно-активного вещества и липофильного компонента. Количество поверхностно-активного вещества в составе может составлять от около 2 до около 15 % мас., например, около 10 % от общего веса состава.

[0086] Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают, без ограничений, лаурилсульфат аммония, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат аммония, лауретсульфат натрия, алкилглицерилэфирсульфонат, триэтиламинлаурилсульфат, триэтиламинлауретсульфат, триэтаноламинлаурилсульфат, триэтаноламинлауретсульфат, моноэтаноламинлаурилсульфат, моноэтаноламинлауретсульфат, диэтаноламинлаурилсульфат, диэтаноламинлауретсульфат, моноглицерида лауриновой кислоты натрия сульфат, лаурилсульфат калия, лауретсульфат калия, лаурилсаркозинат натрия, лауроилсаркозинат натрия, лаурилсаркозин, кокоилсаркозин, кокоилсульфат аммония, лауроилсульфат аммония, кокоилсульфат натрия, лауроилсульфат натрия, кокоилсульфат калия, лаурилсульфат калия, триэтаноламинлаурилсульфат, триэтаноламинлауретсульфат, моноэтаноламинкокоилсульфат, моноэтаноламинлаурилсульфат, тридецилбензолсульфонат натрия, додецилбензолсульфонат натрия, натриевые и аммониевые соли кокосового алкилтриэтиленгликоля эфирсульфата; триэтиленгликольэфирсульфат алкила таллового масла, гексаоксиэтиленсульфат алкила таллового масла, N-октадецилсульфосукцинат динатрия, лаурилсульфосукцинат динатрия, диаммония лаурилсульфосукцинат, тетранатрия N-(1,2-дикарбоксиэтил)-N-октадецилсульфосукцинат, сложный диамиловый эфир натриевой соли сульфоянтарной

кислоты, сложный дигексиловый эфир натриевой соли сульфоянтарной кислоты, сложные диоктиловые эфиры натриевой соли сульфоянтарной кислоты, докузат натрия и их комбинации.

[0087] Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают, без ограничений, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты, сложные эфиры сорбитана, цетилоктаноат, кокамид ДЭА, кокамид МЭА, кокамидопропилдиметиламинооксид, диэтаноламид жирной кислоты кокосового масла, моноэтаноламид жирной кислоты кокосового масла, диглицерилдизостеарат, диглицерилмоноизостеарат, диглицерилмонолаурат, диглицерилмоноолеат, этиленгликольдистеарат, этиленгликольмоностеарат, этоксилированное касторовое масло, глицерилмоноизостеарат, глицерилмонолаурат, глицерилмономиристат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилтрикаприлат/капрат, глицерилтриизостеарат, глицерилтриолеат, гликольдистеарат, гликольмоностеарат, изооктилстеарат, лаурамид ДЭА, диэтаноламид лауриновой кислоты, моноэтаноламид лауриновой кислоты, диэтаноламид лауриновой/миристиновой кислоты, лаурилдиметиламинооксид, лаурил/миристиламид ДЭА, лаурил/миристалдиметиламинооксид, метилглюцет, метилглюкозы сесквистеарат, олеамид ДЭА, ПЭГ-дистеарат, простой полиоксиэтиленбутиловый эфир, простой полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленлауриламид, сложный полиоксиэтиленлауриловый эфир, простой полиоксиэтиленлауриловый эфир, простой полиоксиэтиленнонилфениловый эфир, простой полиоксиэтиленоктиловый эфир, простой полиоксиэтиленоктилфениловый эфир, полиоксиэтиленолеиламин, простой полиоксиэтиленолеилцетиловый эфир, сложный полиоксиэтиленолеиловый эфир, простой полиоксиэтиленолеиловый эфир, полиоксиэтиленстеариламид, сложный полиоксиэтиленстеариловый эфир, простой полиоксиэтиленстеариловый эфир, полиоксиэтиленталловый амин, простой полиоксиэтилентридециловый эфир, пропиленгликольмоностеарат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитансесквиолеат, сорбитантриолеат, стеарамид ДЭА, диэтаноламид стеариновой кислоты, моноэтаноламид стеариновой кислоты, лаурет-4 и их комбинации. Также включены кремофор (Cremophor) RH 40TM (полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло), кремофор ELTM (полиоксил-35 касторовое масло), кремофор ELPTM (полиоксил-35 касторовое масло), и солютол (Solutol) HS 15TM (макрогол-15 гидроксистеарат), ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, моностеарат (и его производные), глицериллаурат, глицерилстеарат, глицерилолеат, глицерилмоноолеат,

глицерилмонолаурат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанстеарат, нонилфенолы, октилфенолы, каприлокапроилполиоксиглицериды, лауроилполиоксиглицериды, стеароилполиоксиглицериды и d-α-токоферилполиэтиленгликольсукцинат или их комбинации. Например, неионное поверхностно-активное вещество может быть кремофором RH 40TM (полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло), кремофором ELTM (полиоксил-35 касторовое масло), кремофором ELPTM (полиоксил-35 касторовое масло), солютолом HS 15TM (макрогол-15 гидроксистеарат) или TPGS™ (d-α-токоферилполиэтиленгликольсукцинат). Например, неионное поверхностно-активное вещество представляет собой кремофор RH 40TM (полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло), кремофор ELTM (полиоксил-35 касторовое масло) или кремофор ELPTM (полиоксил-35 касторовое масло) и т.п.

[0088] Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают, без ограничений, натрия N-додецил-γ-аланин, натрия N-лаурил-γ-иминодипропионат, миристоамфоацетат, лаурилбетаин, лаурилсульфобетаин, натрия 3-додециламинопропионат, натрия 3-додециламинопропансульфонат, натрия лауроамфоацетат, кокодиметилкарбоксиметилбетаин, кокоамидопропилбетаин, кокобетаин, лауриламидопропилбетаин, олеилбетаин, лаурилдиметилкарбоксиметилбетаин, лаурилдиметил-альфа-карбоксиэтилбетаин, цетилдиметилкарбоксиметилбетаин, лаурилбис-(2-гидроксиэтил)карбоксиметилбетаин, стеарилбис-(2-гидроксипропил)карбоксиметилбетаин, олеилдиметил-гамма-карбоксипропилбетаин, лаурилбис-(2-гидроксипропил)альфа-карбоксиэтилбетаин, олеамидопропилбетаин, кокоддиметилсульфопропилбетаин, стеарилдиметилсульфопропилбетаин, лаурилдиметилсульфоэтилбетаин, лаурилбис-(2-гидроксиэтил)сульфопропилбетаин и их комбинации.

[0089] Примеры катионных поверхностно-активных веществ включают, без ограничений, бегенилтриметиламмония хлорид, бис(ацилоксиэтил)гидроксиэтилметиламмония метосульфат, цетримония бромид, цетримония хлорид, цетилтриметиламмония хлорид, кокамидопропиламинооксид, дистеарилдиметиламмония хлорид, диталлоудимония хлорид, гуаргидроксипропилтримония хлорид, лауралкония хлорид, лаурилдиметиламинооксид, лаурилдиметилбензиламмония хлорид, лаурилполиоксиэтилендиметиламинооксид, лаурилтриметиламмония хлорид, лауртримония хлорид, метил-1-олеиламидэтил-2-олеилимидазолия метилсульфат, пиколинбензиламмония хлорид, поликватерниум, стеаралкония хлорид, стеарилдиметилбензиламмония хлорид, стеарилтриметиламмония хлорид, триметилглицин и их комбинации.

КОНСЕРВАНТЫ И АНТИОКСИДАНТЫ

[0090] Состав, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, может включать консервант, такой как описанные в *Preservatives for Cosmetics*, 3rd Edition, (Steinberg, D. C. Allured Pub. Corp. 2012). В общем, составы для местного применения нуждаются в защите от микробного загрязнения, которое может отрицательно повлиять на стабильность состава и привести к инфицированию пользователя. В случае использования в составе, количество консерванта может составлять от около 0,001 до около 1 % мас., например, от около 0,01 до около 0,5 % мас. от общего веса состава. В некоторых случаях полезно также включать антиоксидант для защиты лекарственных средств и эксципиентов, присутствующих в составах для местного применения. Некоторые лекарственные средства и эксципиенты являются кислород-лабильными и могут подвергаться окислению. Антиоксиданты включают в фармацевтические составы для повышения стабильности терапевтических агентов, которые могут быть чувствительными к химической деградации вследствие окисления. Антиоксиданты обычно представляют собой молекулы, которые имеют более высокий окислительный потенциал, чем терапевтический агент, или ингибируют разложение лекарственного препарата, вызываемое свободными радикалами. В случае использования в составе, количество антиоксиданта может составлять от около 0,001 до около 1 % мас., например, от около 0,01 до около 0,5 % мас. от общего веса состава.

[0091] Примеры консервантов включают, без ограничений, четвертичные амины, такие как кватерниум 15, бензалкония хлорид, цетримид, бензетония хлорид; и имидазолидинилмочевину; органические кислоты, такие как сорбиновая кислота, *n*-гидроксibenзойная кислота и бензойная кислота; парабены, такие как метилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен; спирты, такие как бензиловый спирт и изопропиловый спирт; фенолы, такие как триклозан, хлоргексидин и тимеросал; производные гидантоина; хлорметилтиазолин; метилизотиазолин; феноксиэтанол; гексетидин; хлоргексидинглюконат; и имидазолидинилмочевину.

[0092] Примеры антиоксидантов включают, без ограничений, производные аскорбиновой кислоты (например, аскорбиновую кислоту, эриторбовую кислоту, аскорбат натрия), тиоловые производные (например, тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиозритрит, дитиотреитол, глутатион), бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), соли сернистой кислоты (например, сульфат натрия, бисульфит натрия,

ацетон-бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, натрия формальдегидсульфоксилат, тиосульфат натрия), нордигидрогваяретовую кислоту и витамин Е (например, токоферолы, токотриенолы). Витамин Е относится к группе восьми жирорастворимых соединений, которые включают как токоферолы, так и токотриенолы. Витамин Е имеет много биологических функций; функция антиоксиданта является одной из наиболее важных и наиболее известных. В составах по настоящему изобретению он выполняет именно эту роль. Бутилированный гидрокситолуол (БГТ) представляет собой липофильное органическое соединение, химически являющееся производным фенола. В составе по настоящему изобретению он действует как антиоксидант и антимикробное соединение.

[0093] Состав, раскрытый в данном документе, может включать оксибензон ((2-гидроксигидрокси-4-метоксифенил)фенилметанон), имеющий молекулярную формулу $C_{14}H_{12}O_3$, который поглощает УФВ и УФА (ультрафиолетовое) излучение. Оксибензон образует бесцветные кристаллы, которые легко растворимы в большинстве органических растворителей и способствуют фотостабильности состава.

АНТИВСПЕНИВАЮЩИЕ АГЕНТЫ

[0094] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, может включать антивспенивающий агент для облегчения производства. Антивспенивающие агенты разрушают пену, дестабилизируя границу раздела воздух-жидкость, и позволяют жидкости стекать из воздушных карманов. В случае использования в составе количество антивспенивающего агента может составлять от около 0,01 до около 1 % мас., например, от около 0,1 до около 0,5 % мас. от общего веса состава.

[0095] Примеры антивспенивающих агентов включают, без ограничений, симетикон, диметикон, этанол и простой эфир.

СМЯГЧАЮЩИЕ СРЕДСТВА, УВЛАЖНИТЕЛИ И ПРОТЕКТОРЫ ДЛЯ КОЖИ

[0096] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать смягчающее средство, увлажнитель или протектор для кожи. Смягчающее средство или увлажнитель может использоваться для успокоения и гидратирования кожи. В случае использования в составе количество увлажнителя, протектора для кожи или смягчающего средства может составлять от около 1 до около 10 % мас., например, от около 2 до около 5 % мас. от общего веса состава.

[0097] Примеры увлажнителей включают, без ограничений, глицерин, сорбит, триацетин, полиэтилен- или -бутиленгликоли, мочевины, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, этанол и изопропанол, и их комбинации. В варианте осуществления увлажнитель может быть сорбитом, например, 70 % водным раствором сорбита. Примеры смягчающих средств включают, без ограничений, холестерин и глицерин, миристиллат, изопропилпальмитат, лёгкий жидкий парафин, цетеариловый спирт, ланолин, производные ланолина, минеральное масло, вазелиновое масло, воск на основе цетиловых сложных эфиров, холестерин, глицерин, глицеринмоноостеарат, изопропилмиристат, лецитин и их комбинации. Примеры протекторов для кожи включают, без ограничений, масло с витамином Е, аллантоин, глицерин, оксид цинка, витамины А, В (например, биотин и пантотеновая кислота), С, Е, F, Н и Р, и их сложные эфиры.

УСИЛИТЕЛИ ПРОНИКНОВЕНИЯ

[0098] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать усилитель проникновения. В случае использования в составе препарата количество усилителя проникновения может составлять от около 0,5 до около 10 % мас., например, от около 0,5 до около 1 %, от около 1 до около 2 %, от около 2 до около 3 %, от около 3 до около 4 %, от около 4 до около 5 % мас. от общего веса состава. В качестве примера, количество усилителя проникновения может составлять от около 2 до около 5 % мас. от общего веса состава.

[0099] Усилители проникновения могут быть включены в состав для оптимизации перемещения (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин через роговой слой и в дерму/дерматомы для обеспечения местного эффекта. Общее описание использования усилителей проникновения в составах для местного применения приведено в *Percutaneous Penetration Enhancers* (Eric W. Smith & Howard I. Maibach eds. 1995); Ghosh, T. K. et al. *Pharm. Tech.* **1993**, 17, 72; Ghosh, T. K. et al. *Pharm. Tech.* **1993**, 17, 62; Ghosh, T. K. et al. *Pharm. Tech.* **1993**, 17, 68. Усилитель проникновения должен быть фармакологически инертным, нетоксичным и неаллергенным, иметь быстрое и обратимое начало действия, и должен быть совместим с составами, описанными в данном документе.

[0100] Примеры усилителей проникновения в кожу включают алкил-(N,N-дизамещенные аминоканонические) сложные эфиры, такие как додецил-2-(N,N-диметиламино)пропионат (DDAIP), который описан в патентах США №№ 6083996 и 6118020; диспергируемый в воде

полимер кислоты, такой как полимер полиакриловой кислоты, карбомер (например, Carbopol™ или Carbopol 940P™, поставляемые фирмой B. F. Goodrich Company (Акрон, Огайо), сополимеры полиакриловой кислоты (например, Pemulen™ фирмы B. F. Goodrich Company или Polycarbophil™ фирмы A. H. Robbins (Ричмонд, Виргиния)); полисахаридную смолу, такую как агаровая камедь, альгинат, каррагенановая камедь, камедь гатти, камедь карайи, камедь стеркулии (kaya gum), камедь рамсан (rhamnus gum), ксантановая камедь и галактоманнановая камедь (например, гуаровая камедь, камедь рожкового дерева и камедь бобов рожкового дерева), а также другие камеди, известные в данной области техники (см., например, Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives, Whistler R. L., BeMiller J. N. (eds.), 3rd Ed. Academic Press (1992), и Davidson, R. L., Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, McGraw-Hill, Inc., N.Y. (1980)); или их комбинации.

[0101] «Сшитый гомополимер полиакриловой кислоты», пригодный для использования в целях настоящего изобретения, представляет собой высокомолекулярный полимер акриловой кислоты, сшитый с простыми полиалкениловыми эфирами сахаров или полиспиртами, такими как аллилсахароза, аллилпентаэритрит и т.д., такой как карбопол (Carbopol®) 980 NF и т.п. Carbopol® 980 NF коммерчески поставляется фирмой Lubrizol Advanced Materials, Inc. (Кливленд, Огайо). «Сшитый полиакриловый сополимер», пригодный для использования в целях настоящего изобретения, представляет собой высокомолекулярный сополимер акриловой кислоты и C1-C24 алкилметакрилатов, сшитых с простыми полиалкениловыми эфирами сахаров или полиспиртов, который содержит гетерологичный полимер, например, блок-сополимер полиэтиленгликоля и сложного эфира длинноцепочечной, например, C1-C24 алкиловой кислоты, такой как Carbopol® Ultrez 10 NF и т.п. Carbopol® Ultrez NF коммерчески поставляется фирмой Lubrizol Advanced Materials, Inc., (Кливленд, Огайо). Весовое соотношение сополимер-гомополимер в составе может составлять около 2,5:1.

[0102] Другими пригодными полимерными усилителями проникновения в кожу являются производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза. Дополнительно, по желанию, могут быть также добавлены известные усилители трансдермального проникновения. Примеры усилителей проникновения включают, без ограничений, диметилацетамид (ДМА), 2-пирролидон, N,N-диэтил-м-толуамид (ДЭТА), 1-додецилазациклогептан-2-он (Azone™, зарегистрированная торговая марка фирмы Nelson Research), N,N-диметилформамид (ДМФ), N-метил-2-пирролидон, тиогликолят кальция и другие усилители, такие как диоксоланы, циклические кетоны и их производные, транскутол (transcutol) P, этиловый спирт, изопропиловый спирт, лауриловый спирт,

салициловая кислота, октилфенилполиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль, N-децилметилсульфоксид, диметилсульфоксид (ДМСО) и азиациклосоединения, как раскрыто в патентах США №№ 4755535; 4801586; 4808414; и 4920101.

[0103] Также иллюстративной является группа биodeградируемых усилителей абсорбции, представленных алкил-N,N-2-(дизамещенный аминок)алканоатами, описанными в патенте США № 4980378 и патенте США № 5082866, включая: тетрадецил-(N,N-диметиламино)ацетат, додецил-(N,N-диметиламино)ацетат, децил-(N,N-диметиламино)ацетат, октил-(N,N-диметиламино)ацетат и додецил-(N,N-диэтиламино)ацетат.

[0104] Примеры усилителей проникновения в кожу, пригодных для использования в вариантах осуществления настоящего изобретения, включают изопропилмиристат; изопропилпальмитат; диметилсульфоксид; децилметилсульфоксид; диметилаланинамид жирной кислоты со средней длиной цепи; додецил-2-(N,N-диметиламино)пропионат или его соли, такие как его неорганические (например, хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная и азотная кислотнo-аддитивные соли) и органические соли (например, уксусная, бензойная, салициловая, гликолевая, янтарная, никотиновая, винная, малеиновая, яблочная, памоевая, метансульфовая, циклогексансульфамовая, пикриновая и молочная кислотнo-аддитивные соли), как описано в патенте США № 6118020; и алкил-2-(N,N-дизамещенный аминок)алканоаты, как описано в патенте США № 4980378 и патенте США № 5082866.

ЗАГУСТИТЕЛИ

[0105] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может дополнительно включать один или несколько загустителей. Загустители используются для увеличения вязкости и улучшения биоадгезивных свойств. В случае использования в составе препарата, количество загустителя может составлять от около 1 до 10 % мас., например, от около 2 до около 5 % мас., от общего веса состава.

[0106] Примеры загустителей включают, без ограничений, целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленоксид, ксантановую камедь, гуаровую камедь, агар, каррагенановую камедь, желатин, карайю, пектин и камедь плодов рожкового дерева, альгиновую кислоту, бентонит, карбомер, повидон и трагакант.

БИОАДГЕЗИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

[0107] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать биоадгезивный полимер. Помимо действия в качестве адгезивов, биоадгезивные полимеры также могут быть полезны для увлажнения кожи и повышения ее проницаемости. Кроме того, биоадгезивные полимеры могут играть роль загустителей. Примеры биоадгезивных полимеров включают, без ограничений, пектин, альгиновую кислоту, хитозан, гиалуроновую кислоту, полисорбаты, такие как полисорбат-20, -21, -40, -60, -61, -65, -80, -81, -85; полиэтиленгликоль, такой как ПЭГ-7, -14, -16, -18, -55, -90, -100, -135, -180, -4, -240, -6, -8, -9, -10, -12, -20, или -32; олигосахариды и полисахариды, такие как геллан, каррагенан, ксантановую камедь, гуммиарабик и декстран; сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы; модифицированные полимеры целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза; полиэфирные полимеры и олигомеры, такие как полиоксиэтилен; продукты конденсации полиэтиленоксида с различными соединениями, содержащими реакционноспособный водород, имеющими длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи из около 12-20 атомов углерода), например, продукты конденсации полиэтиленоксида с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, полиатомными спиртами; полиэфирные соединения, такие как полиметилвиниловый эфир, полиоксипропилен с менее чем 10 повторяющимися звеньями; полиэфирные соединения, такие как блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; смеси блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида с другими эксципиентами, например, лецитиновый (lethicin) органогель плуроника (см. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997, 1, 71); поли(виниловый спирт); полиакриламид; гидролизованный полиакриламид; поливинилпирролидон; полиметакриловую кислоту; полиакриловую кислоту или сшитую полиакриловую кислоту, такую как карбомер, т.е., гомополимер акриловой кислоты, сшитый с простым аллиловым эфиром пентаэритрита, простым аллиловым эфиром сахарозы или простым аллиловым эфиром пропилена (например, Acrisint® 400, 410 или 430, коммерчески поставляемые фирмой 3V Inc. Уихокен, Нью-Джерси); Orabase® (т.е., смесь желатина, пектина и натрия карбоксиметилцеллюлозы в пластифицированном углеводородном геле, коммерчески поставляемый фирмой Hoyt laboratories, Нидхэм, Массачусетс (Me.)); Carafate® (сульфатированная сахароза и гидроксид алюминия, коммерчески поставляемый фирмой Marion Laboratories, Inc., Канзас-Сити, Миссури). В качестве примера, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида могут использоваться в качестве биоадгезивных полимеров.

[0108] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут дополнительно включать один или несколько дополнительных ингредиентов, таких как один или несколько инертных носителей, липидных поглотителей, стабилизаторов вязкости, средств против выцветания, стабилизаторов, влагопоглотителей, ароматизаторов, красящих веществ, пленкообразующих материалов и переживающих агентов и т.д. Рядовой специалист в данной области техники сможет выбрать такие дополнительные эксципиенты на основании физических и химических свойств, желательных в готовом составе для местного применения. Понятно, что один эксципиент может выполнять различные функции и обладать многими свойствами.

[0109] Вышеуказанные агенты могут использоваться в различных составах. Мази и кремы могут быть составлены с использованием водной или масляной основы с добавлением пригодных загустителей и/или железирующих агентов. Лосьоны могут быть составлены с использованием водной или масляной основы и будут обычно также содержать один или несколько эмульгирующих агентов, стабилизаторов, диспергентов, суспендирующих агентов, загустителей или красящих агентов. Для доставки жидких спреев обычно используют упаковки, находящиеся под давлением, например, с помощью специального колпачка. Эмульсии масло-в-воде также могут применяться в составах, пластырях, повязках и изделиях. Такие системы представляют собой полутвердые эмульсии, микроэмульсии или пеноэмульсионные системы. Обычно такая система имеет кремово-белый вид. Масляная фаза может содержать, без ограничений, длинноцепочечные спирты (цетиловый, стеариловый), длинноцепочечные сложные эфиры (миристаты, пальмитаты, стеараты), длинноцепочечные кислоты (пальмитиновая, стеариновая), растительные и животные масла и различные воски. Они могут быть приготовлены с анионными, катионными, неионными или амфотерными поверхностно-активными веществами, или особенно с комбинациями неионных поверхностно-активных веществ.

[0110] В варианте осуществления, в составы, описанные в данном документе, включают липодерм (Lipoderm[®]) (Professional Compounding Centers of America, Хьюстон, Техас). Квалифицированным специалистам в данной области техники известны альтернативные основы для мазей, такие как транскутол-Р (Transcutol-P) (этоксидигликоль, коммерчески поставляется, например, фирмой Gattefosse, Вествуд, Нью-Джерси). Добавляют достаточное количество основы Lipoderm[®], которая служит носителем активных ингредиентов состава. Обычно, основа Lipoderm[®] будет составлять более чем около 70 % от общего количества состава, например, около 74 % состава приходится на основу Lipoderm[®]. Основа Lipoderm[®]

служит носителем и усиливает проникновение через кожу. Она также является гипоаллергенной и эстетически приятной.

[0111] Гелевая основа, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, может включать лецитин, изопропилпальмитат, полоксамер 407 и воду. Специалистам известны носители для местного применения с различными вязкостями и консистенциями. Вышеуказанные активные ингредиенты могут быть диспергированы в фармацевтически приемлемом носителе в терапевтически эффективных количествах для лечения нейропатий и других заболеваний, описанных выше. Состав для местного применения может включать (на грамм общего веса) от около 15 граммов до 30 граммов на 100 грамм (например, 20 граммов, 25 граммов или 30 граммов) веса (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства. Другие агенты могут быть добавлены соответственно.

[0112] Лекарственные формы для местного применения могут быть приготовлены с использованием различных методов, описанных в данной области техники. См., например, патенты США №№ 4861800; 4868218; 5128145; 5190763; и 5242950; и иностранные патентные документы EP-A 404807; EP-A 509761; и EP-A 593807. Может быть использована монолитная структура пластыря, в которой селегилин непосредственно включен в адгезив, и эта смесь наносится на подложку. Альтернативно, селегилин в виде кислотно-аддитивной соли может быть включен в многослойный пластырь, в котором происходит превращение соли в свободное основание селегилина, как описано, например, в зарубежной патентной публикации EP-A 593807. Можно также использовать устройство, в котором применяется лиотропная жидкокристаллическая композиция, в которой, например, 5-15 % селегилина объединено со смесью жидкого и твердого полиэтиленгликолей, полимером и неионным поверхностно-активным веществом, необязательно, с добавкой пропиленгликоля и эмульгирующего агента. Дополнительные подробности приготовления таких составов для местного применения приведены в зарубежной патентной публикации EP-A 509761.

[0113] Используемые в данном документе термины «система для доставки лекарственного средства», «композиция лекарственное средство/усилитель» или любые подобные термины относятся к составленной композиции, содержащей лекарственный препарат для местной доставки в комбинации с усилителем проникновения. Композиция лекарственное средство/усилитель может также содержать другие фармацевтически приемлемые материалы или добавки, такие как разбавитель, средство, уменьшающее раздражение кожи, носитель или среда, эксципиент, пластификатор, умягчитель или другие добавки и их смеси, при условии,

что такие добавки существенно не влияют на основные и новые характеристики матричного пластыря.

[0114] Используемые в данном документе термины «матрица», «система матрицы» или «матричный пластырь» относятся к активному проникающему веществу или лекарственному средству, растворенному или суспендированному в биосовместимой полимерной фазе, например, чувствительном к давлению адгезиве, который может также включать другие ингредиенты, или в котором также растворен или суспендирован усилитель. Подразумевается, что это определение включает варианты осуществления, в которых такая полимерная фаза ламинирована с чувствительным к давлению адгезивом или используется с поверхностным адгезивным слоем. Система матрицы обычно и предпочтительно включает адгезивный слой, имеющий непроницаемую пленку-подложку, ламинированную на его дистальной поверхности и, перед местным применением, защитное покрытие на проксимальной поверхности адгезива. Пленка-подложка защищает полимерную фазу матричного пластыря и предотвращает высвобождение лекарственного средства и/или усилителя в окружающую среду. Функции защитного покрытия схожи с непроницаемой подложкой, но оно удаляется с матричного пластыря перед нанесением пластыря на место нанесения. Матричные пластыри известны в области доставки местных лекарственных средств и обычно содержат такие компоненты подложки и защитного покрытия, и матричные пластыри в соответствии с составами, описанными в данном документе, должны рассматриваться как включающие такие подложку и защитное покрытие или их функциональные эквиваленты. Патент США № 5122383 описывает такие подложку и защитное покрытие. Система матрицы относится, таким образом, к стандартной лекарственной форме состава лекарственного средства в полимерном носителе, также содержащем усилитель и другие компоненты, подобранные с целью обеспечения возможности переноса лекарственного средства из композиции лекарственного средства в полимерном слое в дерму, т.е. в кожу или слизистую оболочку. Матричный пластырь отличается от «пластыря с жидким резервуаром», в котором активное проникающее вещество или лекарственное средство растворено в гелеобразной жидкости, содержащейся в окклюзирующем устройстве, имеющем непроницаемую заднюю поверхность и противоположную поверхность, имеющую конфигурацию, подходящую для проницаемой мембраны и адгезива для местного применения, например, патент США № 4983395.

[0115] Состав для местного применения может включать обычный водный или неводный носитель, например, крем, мазь, лосьон или пасту, или иметь форму содержащих лекарственное средство повязки, пластыря или мембраны.

[0116] Используемый в данном документе термин «эффективное количество» лекарственного средства или проникающего вещества относится к нетоксичному, но достаточному количеству соединения для обеспечения желаемого местного или системного эффекта без вредных побочных эффектов. «Эффективное количество» усилителя проникновения, при использовании в данном документе, относится к количеству, выбранному таким образом, чтобы обеспечить желаемое увеличение проницаемости мембраны и, соответственно, желаемой глубины проникновения, скорости введения и количества лекарственного средства.

[0117] При использовании в данном документе «место нанесения» относится к месту, пригодному для местного применения с помощью устройства, пластыря или повязки или без них, например, позвоночнику, участку за ухом, на руке, спине, груди, животе, ноге, ступне и т.д. Например, крем может быть нанесен на место боли или болезненное место дерматома (дерматомов) позвоночника, например, l2-s2, при любой нейропатии ноги, колена или ступни.

[0118] Композиции, усиливающие проникновение составов, описанные в данном документе, могут составлять небольшую или большую часть состава в зависимости от того, какой носитель для местного применения используется, какой системно и/или местно активный агент используется, и типа требуемого биологического эффекта. Количество будет известно специалистам в данной области техники, поскольку общее количество усилителя проникновения будет приблизительно таким же, как и для усилителей известного уровня техники. Например, когда активность композиции, усиливающей проникновение, значительно повышена, можно использовать меньшее количество.

ХЕЛАТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

[0119] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать хелатирующий агент. Использование хелатирующих агентов для стабилизации химикатов и лекарственных средств в составах является известным. Хелатирующие агенты являются поглотителями следовых количеств ионов металлов. Чаще всего в хелатировании участвует ион металла. Соединения, обладающие такой способностью, известны как хелатирующие агенты или хелатирующие лиганды. Многие реакции, включая многие реакции окисления и разложения, катализируются следовыми количествами ионов металлов,

присутствующих в составах. Многие лекарственные средства могут деградировать вследствие окисления и гидролитических реакций, катализируемых ионами металлов. Присутствие ионов металлов, таким образом, может значительно ускорять деградацию таких лекарственных средств. Хелатирующие агенты полезны для предотвращения деградации лекарственных средств в составах. ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) и ее соли являются примерами сильнодействующих хелатирующих агентов. Известно, что ЭДТА стабилизирует лекарственные средства в растворе, замедляя их окисление. Примеры хелатирующих агентов включают ЭДТА, соль ЭДТА (например, динатриевую соль ЭДТА), дефероксамин, диэтилдитиокарбамат натрия, пеницилламин, пентетат кальция, натриевую соль пентетовой кислоты, димеркаптоянтарную кислоту, триэтиленetetрамин, нитрилотриуксусную кислоту, транс-диаминоциклогексантиетрауксусную кислоту (DCTA), диэтиленетриаминпентауксусную кислоту, бис(аминоэтил)гликолевый эфир-N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту, иминодиуксусную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту или их соли.

[0120] Эдетат динатрия также известен как динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). ЭДТА доступна в нескольких солевых формах, в частности, динатрия ЭДТА и кальция-динатрия ЭДТА. ЭДТА используется преимущественно для секвестрации ионов металлов в водном растворе. В продукты для личной гигиены ее добавляют в косметические средства для улучшения их стабильности по отношению к воздуху. Она служит хелатирующим агентом, который помогает связывать свободные радикалы и примеси в составе по настоящему изобретению.

БУФЕРНЫЕ АГЕНТЫ

[0121] Состав в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать буферный агент или модификатор pH. Для фармацевтических составов часто существует оптимальный диапазон значений pH, как для стабильности соединения, так и для других факторов, таких как проникновение в кожу и растворимость терапевтических агентов. Это может потребовать корректировки значения pH при составлении рецептуры из-за того, что компоненты рецептуры являются слишком кислыми или основными. Буферные системы часто используются для поддержания pH в желаемом диапазоне. Примеры модификаторов pH включают уксусную кислоту, адипиновую кислоту, карбонат аммония, гидроксид аммония, фосфат аммония, борную кислоту, лимонную кислоту, диэтаноламин, фумаровую кислоту, хлористоводородную кислоту, яблочную кислоту, азотную кислоту, пропионовую кислоту,

ацетат калия, бикарбонат калия, хлорид калия, цитрат калия, метафосфат калия, фосфат калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, борат натрия, карбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, гликолят натрия, гидроксид натрия, лактат натрия, фосфат натрия, пропионат натрия, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, триэтаноламин, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0122] Триэтаноламин представляет собой органическое соединение, которое является как третичным амином, так и триолом. Как и другие амины, триэтаноламин является основанием и действует как модификатор pH в составе по настоящему изобретению. Триэтаноламин используется преимущественно в качестве эмульгатора и поверхностно-активного вещества. Триэтаноламин нейтрализует жирные кислоты, регулирует и буферизует pH, и солюбилизует масла и другие ингредиенты, не полностью растворимые в воде.

ПРИМЕРЫ СОСТАВОВ

[0123] В варианте осуществления состав для местного применения может быть эмульсия масло-в-воде, которая может включать, по весу:

- от около 0,5 до около 15 процентов ланицемина,
- от около 0,01 до около 1 процента хелатирующего агента,
- от около 0,15 до около 1,5 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,
- от около 0,15 до около 1,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
- от около 2,5 до около 6 процентов оксибензона,
- от около 0,25 до около 2,5 процентов эмульгирующего агента,
- от около 5 до около 15 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля,
- от около 10 до около 30 процентов C₂-C₃ алканола,
- от около 0,5 до около 2,5 процентов косметического консерванта,
- от около 0,02 до около 2 процентов антиоксиданта,
- от около 0,001 до около 0,1 процентов умягчителя,
- буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH состава в диапазоне от около 4,5 до около 6, и
- остальное - вода.

[0124] Например, состав для местного применения может включать, по весу:

- около 10 процентов ланицемина,
- около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты,

около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,
около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
около 5 процентов оксибензона,
около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,
около 10 процентов пропиленгликоля,
около 10 процентов безводного этанола,
около 9 процентов изопропанола,
около 1 процент бензилового спирта,
около 0,05 процентов витамина Е,
около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,
около 3 процента изопропилмиристата,
около 1,5 процента триэтаноламина, и
остальное - вода.

[0125] В другом примере, состав для местного применения может включать, по весу:

около 5 процентов ланицемина,
около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты,
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,
около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
около 5 процентов оксибензона,
около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,
около 10 процентов пропиленгликоля,
около 10 процентов безводного этанола,
около 9 процентов изопропанола,
около 1 процент бензилового спирта,
около 0,05 процентов витамина Е,
около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,
около 3 процента изопропилмиристата,
около 1,5 процента триэтаноламина, и
остальное - вода.

[0126] В еще одном примере, состав для местного применения может включать, по весу:

около 0,5 процентов ланицемина,
около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты,
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,

около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
около 5 процентов оксibenзона,
около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,
около 10 процентов пропиленгликоля,
около 10 процентов безводного этанола,
около 9 процентов изопропанола,
около 1 процент бензилового спирта,
около 0,05 процентов витамина Е,
около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,
около 3 процента изопропилмиристата,
около 1,5 процента триэтаноламина, и
остальное - вода.

[0127] Эмульсии масло-в-воде могут иметь кремоподобную консистенцию.

[0128] В другом варианте осуществления, состав для местного применения может быть композицией, которая может включать, по весу:

от около 0,5 до около 15 процентов ланицемина,

неосновный полимерный усилитель проникновения в кожу, присутствующий в количестве, достаточном для усиления проникновения в кожу ланицемина, причем полимерный усилитель проникновения в кожу является членом группы, состоящей из диспергируемого в воде полимера кислоты, полисахаридной камеди или их комбинации; и носитель, состоящий по существу из воды; и

липофильный растворитель, который представляет собой комбинацию одного или нескольких алифатических C_2 - C_8 спиртов и сложного алифатического C_8 - C_{30} эфира, причем липофильный растворитель присутствует в количестве от около 10 процентов до около 40 процентов, при этом отношение количества по весу алифатического спирта к количеству по весу сложного эфира имеет значение в диапазоне от около 7 до около 1.

[0129] Неосновный полимерный усилитель проникновения в кожу может быть сшитым сополимером полиакриловой кислоты, сшитым гомополимером полиакриловой кислоты, сложным додециловым эфиром 2-диметиламинопропионовой кислоты или их фармацевтически приемлемой солью, или комбинацией двух или более из них. Неосновный усилитель проникновения в кожу может присутствовать в количестве от 1,5 до 1,75 процентов от веса состава.

[0130] Липофильный растворитель может быть комбинацией этилового спирта, изопропилового спирта и изопропилмиристата.

[0131] Состав может дополнительно включать хелатирующий агент в количестве от 0,01 до 0,1 процентов от веса состава. Хелатирующий агент может быть динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты.

[0132] Состав может дополнительно включать оксibenзон в количестве от 1 до 7 процентов от веса состава.

[0133] Состав может дополнительно включать эмульгирующий агент в количестве от 0,01 до 1 процентов от веса состава. Эмульгирующий агент может быть ПЭГ-40 гидрогенизированным касторовым маслом.

[0134] Состав может дополнительно включать смешивающийся с водой алкиленгликоль в количестве от 7 до 12 процентов от веса состава. Смешивающийся с водой алкиленгликоль может быть пропиленгликолем.

[0135] Состав может дополнительно включать косметический консервант в количестве от 0,05 до 0,15 процентов от веса состава. Косметический консервант может быть бензиловым спиртом.

[0136] Состав может дополнительно включать антиоксидант или смесь антиоксидантов в количестве от 1 до 1,1 процентов от веса состава. Антиоксидант или смесь антиоксидантов может быть выбрана из витамина Е, бутилированного гидрокситолуола или их комбинации.

[0137] Состав может дополнительно включать буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH состава в диапазоне от 4,5 до 6. Буферный агент может быть триэтаноламином.

[0138] Например, состав может включать:

около 10 процентов ланицемина;

около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;

около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;

около 0,05 процентов хелатирующего агента;

около 10 процентов оксibenзона;

около 0,5 процентов эмульгирующего агента;

около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;

около 1 процент косметического консерванта;

около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

[0139] В другом примере состав для местного применения может включать:

около 5 процентов ланицемина;
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;
около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;
около 0,05 процентов хелатирующего агента;
около 5 процентов оксибензона;
около 0,5 процентов эмульгирующего агента;
около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;
около 1 процент косметического консерванта;
около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

[0140] В еще одном примере, состав для местного применения может включать:

около 2,5 процентов ланицемина;
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;
около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;
около 0,05 процентов хелатирующего агента;
около 3 процента оксибензона;
около 0,5 процентов эмульгирующего агента;
около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;
около 1 процент косметического консерванта;
около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

[0141] Комбинация одного или нескольких алифатических спиртов представляет собой смесь около 10 процентов этанола и около 9 процентов изопропанола. Сложный

алифатический эфир может быть изопропилмиристатом. Хелатирующий агент может быть динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты. Эмульгирующий агент может быть ПЭГ-40 гидрогенизированным касторовым маслом. Смешивающийся с водой алкиленгликоль может быть пропиленгликолем. Косметический консервант может быть бензиловым спиртом. Комбинация антиоксидантов может быть комбинацией около 0,05 процентов витамина Е и около 1 процента бутилированного гидрокситолуола. Буферный агент может быть триэтаноламином.

СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

[0142] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники для приготовления эмульсий для местного применения. См., например, способы, указанные в Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006). Примеры приготовления также описаны в разделе примеров ниже.

[0143] Композиции, описанные в данном документе, могут быть приготовлены холодным смешиванием. Этот метод является важным, поскольку одно или несколько соединений, смешиваемых в описанных в данном документе композициях для местного применения, могут быть чувствительны к теплу или другим видам энергии. Таким образом, активность композиции может подвергаться негативному воздействию в результате составления композиций другими способами. Ингредиенты состава для местного применения, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, могут быть смешаны без нагрева и с использованием достаточного количества носителя для обеспечения по существу гомогенного крема или геля. В некоторых случаях, может быть желательным растворить, диспергировать или суспендировать один или несколько ингредиентов перед холодным смешиванием для обеспечения по существу гомогенного распределения активных ингредиентов в композиции.

[0144] В другом способе, компоненты могут быть разделены на водорастворимые и маслорастворимые. Водорастворимые компоненты могут быть смешаны в одном сосуде с образованием раствора, а маслорастворимые компоненты могут быть смешаны в отдельном сосуде и нагреты (например, до 70-80 °C) для образования раствора. Затем оба раствора можно смешать и дать смеси остыть. Для этого метода требуются только два лабораторных стакана и нагревательный прибор. Гомогенизация осуществляется с помощью смесителя с высокой скоростью сдвига или другого подходящего аппарата. Требуемый размер капель

достигается путем стандартной регулировки скорости сдвига во время высокоскоростного смешивания с последующим анализом размера капель, как описано в Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006) и Allen & Terence, Particle Size Measurement 483 (4th ed. 1990). Пригодное оборудование и способы приготовления составов в соответствии с вариантами осуществления изобретения, такое как смесители с высокой скоростью сдвига, описаны в 2 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 1509-1515 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995) (обновлено в Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006)). Способы приготовления эмульсий для местного применения, пригодные для приготовления составов в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, также описаны в Bernard Idson, Pharmaceutical Emulsions, в 1 *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* 199 (Herbert A. Lieberman et al. eds. 1988).

[0145] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут быть затем упакованы и храниться в соответствии с методами, известными в данной области техники. Например, см. процедуры упаковки, описанные в 1 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 390-391 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995 — обновлено в Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006)). При необходимости, составы могут быть стерилизованы в соответствии со способами, известными в данной области техники, например, способами, описанными в 2 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 1463-1486 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995 — обновлено в Gennaro, A. R., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins (2006)).

[0146] Концентрации, количества и другие числовые данные могут быть выражены или представлены в данном документе в формате диапазонов. Следует понимать, что такой формат диапазонов используют только для удобства и краткости изложения, и поэтому его следует интерпретировать гибко, чтобы он включал не только числовые значения, явно указанные как пределы диапазона, но и все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые этим диапазоном, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были указаны явным образом. В качестве иллюстрации, числовой диапазон «от около 15 до около 30 %» должен интерпретироваться как включающий не только явным образом указанные значения от около 15 до около 30 %, но и включающий также отдельные числовые значения или поддиапазоны в пределах указанного диапазона. Таким образом, этот числовой диапазон включает индивидуальные значения, такие как 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,

28, 29 и 30, и поддиапазоны, такие как от 15 до 25, от 20 до 25, и от 20 до около 30 и т.д. Этот же принцип применим к диапазонам, указывающим только одно числовое значение. Кроме того, такая интерпретация должна применяться независимо от ширины диапазона или описываемых характеристик.

ПРИМЕНЕНИЕ

[0147] Составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут быть введены млекопитающим, включая людей, домашних питомцев и домашний скот и других сельскохозяйственных животных и спортивных животных. Способы, описанные в данном документе, преимущественно используются на людях, но не ограничиваются ими, и также могут включать домашних питомцев, таких как собаки и кошки; сельскохозяйственных млекопитающих, таких как лошади, коровы, свиньи и овцы; и лабораторных животных, таких как обезьяны, морские свинки, крысы, кролики и мыши.

[0148] Место применения зависит от нескольких факторов, включая, без ограничений, количество доставляемого лекарственного средства, требуемая степень усиления, проявления побочных эффектов и время применения. Таким образом, еще одной важной стороной описанных в данном документе способов является использование этих составов, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, или нанесение таких составов или средств для местного применения в целом, конкретно на подошвы ног, ладони рук или другие иммунопривилегированные участки тела. Также, лекарственные средства, составы или продукты могут быть введены днем в более позднее время или ночью, когда проницаемость на месте применения будет выше.

[0149] Общий способ действия этого состава - "местное введение". Используемый в данном документе термин «местное введение» или «местное нанесение» относится к непосредственному нанесению или распределению на эпидермальную ткань, особенно на наружную кожу или оболочку, включая, без ограничений, кожу или оболочку кожных, слизистых или оральных, вагинальных, ректальных, глазных или носовых поверхностей или полостей. Состав вводят субъекту местно, в количестве и в течение времени, достаточных для предотвращения или облегчения боли, вызванной любой причиной, включая, без ограничений, нейропатическое воспаление и острую и хроническую периферическую нейропатию.

[0150] Способы, описанные в данном документе, могут также предусматривать местное нанесение состава, описанного в данном документе, на участки кожи вблизи ткани, страдающей от нейропатической боли. В частности, составы и способы, описанные в данном документе, полезны для применения на конечностях пациентов, таких как периферические

придатки (например, пальцы рук, пальцы ног, кисти, руки, ноги и ступни) и общие области боли (например, туловище, спина, плечо, шея, голова), где нейропатическая боль, включая периферическую невропатию, часто является наиболее распространенной, или на участке дерматома вдоль позвоночника. Участок также может находиться вблизи тканей, подвергшихся травматическому повреждению, такому как операция, ампутация, поражение, инфекция или другое подобное повреждение. Описанные здесь способы и составы могут также применяться к специфическим ганглиям, опосредующим боль в позвоночном столбе, и к самому позвоночнику. Для правильного применения описанных здесь составов для нейропатической анальгезии задействуют конкретные дерматомы.

[0151] Введение субъекту осуществляется в соответствии с режимом, наиболее удобным для выбранной формы, приемлемой для местного применения. Например, гели, лосьоны, кремы и мази могут вводиться путем растирания. Поскольку увлажненная кожа более проницаема, чем сухая, лекарственная форма для облегчения всасывания может быть модифицирована, или может быть наложена окклюзионная повязка. Составы и методы, описанные в настоящем документе, также предусматривают формы с замедленным высвобождением или с продолжительным высвобождением, обеспечивающие относительно постоянный уровень состава в течение длительного периода времени.

[0152] Согласно вариантам реализации настоящего изобретения, состав может быть нанесен на неповрежденную кожу медицинским работником или самим пациентом путем простого механического втирания в место нанесения или путем наложения трансдермального пластыря на это место. При нанесении этих составов на кожу, для максимальной эффективности и увеличения впитываемости, участок, на который наносится состав, накрывают горячей, увлажненной тканью примерно на одну минуту. Затем участку дают подсохнуть в течение нескольких секунд. После этого, состав втирают на всем целевом участке кожи (область боли) и мягко, но сильно массируют кончиками пальцев до полного впитывания видимых следов геля или крема.

[0153] Площадь поверхности, покрытая составом для местного применения после его нанесения, должна быть достаточной для обеспечения желаемого количества вводимого агента, и в типичных вариантах осуществления составляет от около 1 до 200 см², и во многих вариантах осуществления от около 10 до 180 см², например, от около 10 до 100 см², например, 10, 20, 30, 40 или 50 см². Например, в случае диабетической нейропатии, субъекту может наноситься средство для местного лечения по изобретению на всю ступню и нижнюю часть ноги, или руку/предплечье. В некоторых вариантах осуществления, период времени, в

течение которого состав находится на месте нанесения, не превышает примерно 48 часов, а в типичных вариантах реализации не превышает около 24 часов. Однако, период времени, в течение которого препарат находится на месте нанесения, составляет, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере около 15-30 минут, обычно, по меньшей мере около 1 час. В практике способов по настоящему изобретению, заданная доза состава для местного применения может наноситься один раз или несколько раз в течение определенного периода времени, например, в ходе лечения болевого состояния, причем схема дозирования при введении нескольких составов в течение определенного периода времени может быть ежедневной, еженедельной, раз в две недели, ежемесячной и т.д. Лечение может проводиться по мере необходимости и в течение такого времени, которое определяется поставщиком медицинских услуг, например, врачом, или в зависимости от уровня боли.

[0154] В варианте осуществления, пригодное количество состава, описанного в данном документе, может наноситься от одного до шести раз ежедневно по мере необходимости для облегчения боли и других симптомов нейропатии. Например, состав наносят от двух до четырех раз в день, по мере необходимости при болях. Наносят достаточное количество, чтобы покрыть область, пораженную невропатией, тонким слоем состава, и состав втирают в кожу до тех пор, пока на ней не останется никаких или почти никаких следов. Лечение начинают сначала для снятия острых симптомов, но оно может продолжаться неограниченное время для облегчения боли, предотвращения возвращения симптомов нейропатии и, возможно, восстановления некоторых функций нервов и/или кожи. Частота нанесения и объем состава могут уменьшаться со временем, но не обязательно. При использовании гелей, кремов или мазей обычно требуется от 1 до 10 применений в день, например, 2, 3 или 4 применения в день, или столько, сколько необходимо. Как правило, чем выше уровень боли, тем больше количество применений.

[0155] Описанные в данном документе способы также включают местное введение составов в физиологически приемлемом средстве для местного применения, и в количестве и при продолжительности, достаточных для обеспечения антинейропатического ответа. Поэтому термины «трансдермальный», «местный» и «трансмуккозальный» используются как взаимозаменяемые, если специально не указано иное. Аналогично, термины «кожа», «дерма», «эпидермис», «слизистая оболочка» и т.п. также используются взаимозаменяемо, если специально не указано иное.

[0156] В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, конкретный способ введения состава представляет собой «местное введение». При использовании в

данном документе, «трансдермальная» или «чрескожная» доставка относится к доставке лекарственного средства путем проникновения в кожу или слизистую ткань и прохождения через них. Этот способ действия ограничивается областью дермы, где произошло нанесение препарата. При использовании местного способа введения количество состава, поглощенного системно, обычно бывает минимальным. Тем не менее, носитель может позволить активным ингредиентам эффективно проникать в ткани при местном применении и может позволить увеличить концентрацию (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин и всех добавленных агентов в составах, описанных в данном документе. Местное применение описанных в данном документе составов касается кожных покровов. Состав может быть нанесен субъекту местно в количестве и при продолжительности, достаточных для предотвращения или облегчения боли, связанной с любой причиной, включая, без ограничений, нейропатическое воспаление и острую и хроническую периферическую нейропатию.

[0157] Субъекта можно лечить в соответствии с описанными в данном документе составами путем введения (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства, суспендированного в физиологически подходящем носителе для местного применения или смешанного с ним, и нанесенного вручную или распыленного (либо с помощью насоса, приводимого в действие вручную, либо с помощью подходящего фармацевтически приемлемого пропеллента) на участок поверхности, нуждающийся в лечении. Например, состав можно наносить путем местного массажа. Подходящие составы для местного применения лекарственных средств известны специалистам в данной области техники и могут быть подобраны обычным образом.

[0158] Количество наносимого состава может варьироваться в зависимости от выбора носителя. Например, когда состав вводится путем распыления жидкого спиртового раствора активного ингредиента, общий объем единичной дозы может быть очень мал. Наоборот, когда описанные в данном документе составы вводят в виде крема для местного применения, общий объем может быть больше. Выбранный носитель и способ его применения предпочтительно выбирают с учетом потребностей пациента и предпочтений медицинского работника, осуществляющего введение препарата.

[0159] В варианте осуществления, составы, раскрытые в данном документе, могут содержаться в пластыре, который прикладывают к подлежащему лечению участку кожи. При использовании в данном документе, «пластырь» включает по меньшей мере состав и покрывающий слой, так чтобы пластырь можно было разместить на подлежащем лечению участке кожи. Пластырь может быть разработан таким образом, чтобы максимизировать

доставку лекарственного средства через роговой слой в эпидермис или дерму, а также минимизировать абсорбцию в кровеносную систему, уменьшить время задержки, способствовать равномерной абсорбции и уменьшить механическое стирание.

[0160] Примеры пластырей, подходящих для использования с указанными составами, согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, включают (1) пластырь матричного типа; (2) пластырь резервуарного типа; (3) многослойный пластырь с лекарственным средством в адгезиве; (4) монолитный пластырь с лекарственным средством в адгезиве; и (5) гидрогелевый пластырь. См., в общем, Ghosh, T. K.; Pfister, W. R.; Yum, S. I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. p. 249-297. Такие пластыри известны в данной области техники и коммерчески доступны.

[0161] В общем, активный ингредиент будет составлять от около 0,5 процентов до около 40 процентов от веса пластыря, например, от около 10 процентов до около 30 процентов, от около 15 процентов до около 25 процентов, или от около 18 процентов до около 22 процентов от веса пластыря.

[0162] Пластыри для использования с составами согласно вариантам осуществления настоящего изобретения могут быть изготовлены, упакованы, храниться и маркироваться в соответствии со стандартными процедурами. Например, см. процедуры, описанные в Bova et al., *Product Development and Technology Transfer for Transdermal Therapeutic Systems in Transdermal Controlled Systemic Medications* 379-396 (Y. W. Chien ed. 1987); J. W. Dohner, *Development of Processes and Equipment for Rate Controlled Transdermal Therapeutic Systems in Transdermal Controlled Systemic Medications* 349-364 (Y. W. Chien ed. 1987); H-M. Wolf et al., *Development of Processes and Technology for Adhesive-Type Transdermal Therapeutic Systems in Transdermal Controlled Systemic Medications* 365-378 (Y. W. Chien ed. 1987).

[0163] Местное или трансдермальное применение описанных в данном документе составов полезно для облегчения боли, воспаления и раздражения, связанных с кожными заболеваниями и расстройствами. Болезненные поражения развиваются, например, вследствие вирусных инфекций, т.е. опоясывающего герпеса, раков кожи и генетических расстройств. Острая послеоперационная или хирургическая боль может быть ослаблена или даже устранена, как и боль, связанная с хроническими расстройствами, такими как диабетическая периферическая полинейропатия. Описанные в данном документе способы также могут обеспечить один или несколько полезных эффектов, описанных выше. Кроме того, описанные в данном документе способы могут обеспечивать некоторые дополнительные полезные эффекты, обусловленные одним или несколькими ингредиентами, содержащимися в

фармацевтически приемлемом носителе, как описано выше, например, возвращение сенсорного восприятия в месте нанесения.

ДОЗИРОВКА

[0164] Количество состава в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, необходимое для создания терапевтического эффекта на пораженном участке, может быть основано на различных факторах, включая концентрацию активных ингредиентов, добавляемые ингредиенты, тип и интенсивность боли, или связано с расположением и размером участка и относительным состоянием, подлежащим лечению, профилями побочных эффектов, или может быть основано на факторах, ориентированных на консенсусные или генерализованные популяции. Например, количество состава, необходимое для лечения сильной боли, вероятно, будет больше, чем количество состава, необходимое для лечения заболевания от легкой до умеренной формы. Кроме того, острое состояние, скорее всего, потребует приема лекарств в течение меньшего времени или с меньшей продолжительностью, чем хроническое состояние, или, наоборот, с меньшей частотой применения. Индивидуальная чувствительность также влияет на дозировку, назначаемую конкретному субъекту. Определение подходящей дозы находится в компетенции специалиста в данной области с учетом приведенных в данном документе факторов. Диапазон дозировок может быть определен с учетом количества активных ингредиентов в процентах и площади подлежащей лечению поверхности. Концентрация активного ингредиента в составе может составлять от около 0,001 до около 50 % от общего количества состава. Дополнительные соединения, такие как перечисленные выше, которые снижают или могут снижать нейротоксичность активных ингредиентов, могут быть добавлены в количестве от около 0,001% до около 50% от общего количества состава. В соответствии с составами и методами, описанными в данном документе, вышеуказанные дозы могут быть легко оптимизированы специалистами в данной области техники в соответствии с изложенным в данном документе описанием, на основе известного фармакологического протокола, с проведением не более чем рутинной оптимизации. Предпочтительным нижним пределом доставки лекарственного средства может быть величина, необходимая для достижения антинейропатического эффекта. Предпочтительный верхний предел может быть меньше количества, которое вызывает нежелательные побочные эффекты.

[0165] Хотя это и не имеет решающего значения, разбавление и/или введение активных ингредиентов описанных в данном документе составов в физиологически приемлемый

носитель для местного применения может быть важным и полезным для обеспечения конечной концентрации дозы. Составы могут поставляться в твердой, полутвердой или жидкой форме, включая таблетки, капсулы, порошки, жидкости и суспензии. Таким образом, описанные в данном документе составы могут охватывать концентрированные формы для последующего разбавления перед использованием или продажей. Составы могут включать любые физиологически приемлемые эксипиенты для местного применения, включая, без ограничения, гели, лосьоны, кремы, мази и жидкости, как более подробно описано в данном документе.

[0166] Важным моментом является выбор для места применения подходящей дозировки состава согласно вариантам осуществления настоящего изобретения. Скорость введения местного анальгетика из состава или пластыря для местного применения зависит от проницаемости кожи, а проницаемость кожи, как было показано, варьируется между анатомическими участками в зависимости от толщины рогового слоя. Например, проницаемость в целом возрастает в порядке от свода стопы, боковой части лодыжки, ладони, вентральной части предплечья, дорсальной части предплечья, спины, груди, бедра, живота, кожи головы, подмышечной впадины, лба до мошонки. См. R. C. Wester. & H. I. Maibach «Regional variation in Percutaneous Absorption in Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology», *Drug Delivery* 111-119 (R. L. Bronaugh & H. I. Maibach eds., 2nd ed. 1989). Дозировки и частота введения доз должны определяться квалифицированным медицинским специалистом и будут зависеть от многих факторов, таких как место нанесения и его размер, а также тяжесть показаний.

[0167] В общем, для осуществления способа лечения нейропатической боли согласно вариантам реализации настоящего изобретения может быть использована дозировка от около 0,05 или 0,1 мг/кг до около 5 г/кг массы тела субъекта, например, от около 1 мг/кг до около 1 мг/кг на одно применение. В одном из вариантов осуществления за одно введение может быть применено от 0,5 г до 2 г препарата для местного применения, причем активный ингредиент составляет около 10-30% препарата. Как правило, от около 0,1 г/см² площади кожи до около 5 г/см², например, от 0,1 мг/см² до около 2 г/см² состава в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может быть введено в месте нанесения и вокруг него. Например, дозированная форма может составлять от 0,1 мг/см² до около 1 г/см² или от 0,5 мг/см² до около 0,5 г/см² на одно применение.

[0168] Терапевтически эффективная доза активного ингредиента, применение которого входит в объем вариантов осуществления настоящего изобретения, будет несколько

отличаться для разных соединений и пациентов, и будет зависеть от состояния пациента и пути доставки. Примерная продолжительность лечения может составлять от одной до десяти доз в день в течение периода от одного до нескольких дней, от одной до нескольких недель, например, две-три недели, один или несколько месяцев, или пока состояние не будет взято под контроль или вылечено. В некоторых вариантах осуществления более низкие дозы, применяемые с меньшей частотой, могут быть использованы для предотвращения или снижения частоты рецидивов лечящегося заболевания.

[0169] Используемая в данном документе местная доставка включает также многочисленные различные системы местной доставки активных агентов, известных в данной области техники. Системы местной доставки включают, без ограничения, пассивные устройства, такие как адгезивные пластыри, и технологии «активной» местной доставки, такие как ионтофорез, электропорация, сонофорез, магнитофорез, устройства с микроиглами и устройства, использующие тепловую энергию для повышения проницаемости кожи.

[0170] Устройства для местного введения лекарств поставляются фирмой 3M Drug Delivery Systems Division (Сент-Пол, Миннесота, США), Noven Pharmaceuticals, Inc. (Майами, Флорида, США), ImaRx (Тусон, Аризона, США), Elan Corporation (Дублин, Ирландия), Novosis AG (Мисбах, Германия), Ultrasonic Technologies (Сент-Олбанс, Вермонт, США), Antares Pharma (Экстон, Пенсильвания, США), Altea Therapeutics (Такер, Джорджия, США), Iomed, Inc. (Солт-Лейк-Сити, Юта, США), MacroChem Corp (Лексингтон, Массачусетс, США), Sontra Medical Corporation (Франклин, Массачусетс, США), Vyteris, Inc. (Фэр-Лон, Нью-Джерси, США), BioChemics, Inc. (Данверс, Массачусетс, США), A.P. Pharma (Редвуд-Сити, Калифорния, США), МКА Pharma GmbH (Лимбургерхоф, Германия), NexMed, Inc. (Роббинсвилл, Нью-Джерси, USA), Encapsulation Systems, Inc. (Спрингфилд, Пенсильвания, США), Acrux Ltd (Элджин, Иллинойс, США), Jenapharm GmbH (Берлин, Германия), Norwood Abbey (Виктория, Австралия), Novavax (Колумбия, Мэриленд, США), Genetronics Biomedical Corporation (Сан-Диего, Калифорния, США), Adherex Technologies (Исследовательский треугольник, Северная Каролина, США) и AlphaRx (Онтарио, Канада).

[0171] При использовании пластыря для введения состава в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, доза для достижения обезболивания определяется активной площадью поверхности лекарственной части пластыря, находящейся в непосредственном контакте с кожей. В зависимости от тяжести раны целесообразно использовать несколько дозировок. В общем, врач может начать дозировку с пластыря низкой или средней силы, а затем, в зависимости от эффективности, корректировать дозировку в

большую или меньшую сторону, назначая пластырь с большей или меньшей активной концентрацией или пластырь с большей или меньшей площадью поверхности, или, в некоторых случаях, несколько пластырей. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения, состав может включать от около 0,5 процента до около 20 процентов от веса пластыря, например, от около 5 процентов до около 25 процентов от веса пластыря. Для пластырей матричного типа (лекарственное средство в адгезиве), составы согласно вариантам осуществления настоящего изобретения могут включать от около 0,5% до около 20% от веса пластыря. Для пластырей, включающих гидрогель, составы согласно вариантам осуществления настоящего изобретения могут включать от около 0,5 процента до около 10 процентов от веса пластыря. Свежие пластыри могут применяться несколько раз в день, но свежий пластырь может применяться от около каждых 18 до около каждых 48 часов или ежедневно.

[0172] Местная доставка лекарственных средств с использованием технологии пластырей может быть осуществлена с помощью покрывающего элемента в виде устройства местного пластыря, который прикрепляется к пациенту в желаемом месте доставки лекарственного средства. Типичная структура местного пластыря включает адгезивный слой с лекарственным средством, помещенный между непроницаемой подложкой и защитным покрытием. Во время использования защитное покрытие легко удаляется, чтобы пластырь можно было прикрепить к пациенту клеевой стороной вниз. Таким образом, непроницаемая подложка удерживает лекарство в адгезивном слое между подложкой и местом прикрепления пациента. Со временем лекарственное средство проникает в организм пациента или проявляет местную активность в зависимости от желаемого терапевтического лечения. Необязательно, состав лекарственного средства в адгезиве может включать одно или несколько соединений, известных как усилители проникновения, которые усиливают доставку лекарственного средства субъекту. См., например, патент США № 6627216.

[0173] Некоторые примеры технологии местных пластырей включают, без ограничений, описанные в патенте США № 6592893; патенте США № 6267983; патенте США № 6238693; патенте США № 6211425; патенте США № 6159497; патенте США № 6153216; патенте США № 5948433; патенте США № 5508035; патенте США № 5284660; патенте США № 4942037; и патенте США № 4906463.

[0174] Ионтофорез, представляющий собой активную технологию местного применения, использует электрический ток низкого напряжения для перемещения заряженных лекарственных препаратов через кожу. Молекулы с положительным зарядом проникают в

кожу на аноде, а молекулы с отрицательным зарядом проникают в кожу на катоде. См., например, патент США № 6622037. Дополнительные примеры ионтофоретических устройств для местной доставки активных агентов включают, без ограничений, устройства, описанные в патенте США № 6564903; патенте США № 5387189; патенте США № 5358483; патенте США № 5356632; патенте США № 5312325; патенте США № 5279544; патенте США № 5167479; патенте США № 5156591, патенте США № 5135479; патенте США № 5088977; патенте США № 5057072; патенте США № 5053001; и патенте США № 4942883.

[0175] Электропорация схожа с ионтофорезом в том, что в ней используются электрические поля для содействия переносу молекул через роговой слой. Однако вместо того, чтобы прогонять молекулы через кожу, электропорация использует высоковольтные импульсы электрического поля для создания транзиторных пор, которые пермеабилизируют роговой слой (РС) (Prausnitz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, 90, 10504-10508; Murthy et al. *J. Control. Release* **2004**, 98, 307-315; патент США № 5947921). Примеры технологии электропорации для местной доставки включают, без ограничений, патент США № 6692456; патент США № 6564093; патент США № 6517864; патент США № 6512950; патент США № 5968006; и патент США № 5749847.

[0176] Метод сонофореза использует ультразвук для разрушения рогового слоя, создавая кавитации, которые разупорядочивают липидные бислои, что приводит к увеличению транспорта лекарственного средства. Хотя для сонофореза использовались различные ультразвуковые условия, наиболее часто используемые условия соответствуют частотам в диапазоне от 1 МГц до 3 МГц и интенсивности в диапазоне от выше нуля до 2 Вт/см² (патент США № 4767402). Другие устройства используют ультразвук низкой частоты, менее 1 МГц (патент США № 6234990). Другие примеры сонофоретических устройств включают, без ограничений, описанные в патенте США № 6491657; патенте США № 6487447; патенте США № 6190315; патенте США № 6041253; патенте США № 5947921; патенте США № 5906580; и патенте США № 5445611.

[0177] Дополнительным методом, используемым для облегчения переноса соединений через роговой слой, является использование тепловой энергии. Примеры технологии использования тепловой энергии для облегчения переноса соединений через роговой слой включают, без ограничений, описанные в патенте США № 6780426; патенте США № 6613350; патенте США № 6465006; патенте США № 6284266; патенте США № 6261595; патенте США № 6048337; патенте США № 4898592; патенте США № 4685911; и патенте США № 4230105.

[0178] Магнитофорез, представляющий собой использование магнитной энергии, является дополнительным методом, применяемым для увеличения транспорта лекарственного средства через роговой слой. Некоторые примеры магнитофоретических устройств доставки включают, без ограничений, раскрытые в патенте США № 6564093; патенте США № 5983134; патенте США № 5947921; патенте США № 4702732.

[0179] Микроиглы или микроструктурированные массивы используются для создания микропор в роговом слое кожи, чтобы облегчить поток лекарственных средств через кожу. Примеры технологии микроигл включают, без ограничений, раскрытие патента США № 6331310 и H. Sebastien, et al., *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87, 922-925.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

[0180] Составы и способы согласно одному из вариантов осуществления эффективно вызывают местную анальгезию и лечат нейропатическую боль. Используемый в данном документе термин «нейропатическая боль» относится к нейропатическим болевым синдромам, то есть к боли, вызванной поражениями или дисфункцией нервной системы. Используемый в данном документе термин «местный» относится к ограниченной области вблизи места введения, как правило, к нервам в коже или вблизи нее, включая эпидермис, дерму, дерматомы и т.п. Местные анальгетики, включая (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, обратимо блокируют нервную проводимость вблизи места введения, тем самым вызывая временную потерю чувствительности и/или облегчение боли или нейропатии на ограниченном участке (нервы дермы или дерматома (участок кожи, связанный с дорсальными корешками от позвоночника)), при этом системное проникновение за пределы кожи отсутствует или ограничено.

[0181] Составы и способы, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, могут использоваться для лечения или предотвращения боли, связанной с или вызванной следующими болезнями, травмами или состояниями: общие невропатические состояния, такие как периферическая нейропатия, фантомная боль конечностей, рефлекторно-симпатическая дистрофия, каузалгия, сирингомиелия и болезненный рубец; специфические невралгии в любом месте тела; боль в спине; диабетическая нейропатия; алкогольная нейропатия; метаболическая нейропатия; воспалительная нейропатия; нейропатия, вызванная химиотерапией; герпетические невралгии; травматическая одонталгия; эндодонтическая одонталгия; синдром грудного выхода; шейные, грудные или поясничные радикулопатии с компрессией нервов; рак с инвазией нервов; повреждения при травматическом вывихе; боль

при мастэктомии, торакотомии; травма спинного мозга; инсульт; ущемление кожных нервов брюшной полости; опухоли нервных тканей; арахноидит; боль в культе; фибромиалгия; регионарные вывихи или растяжения; миофасциальная боль; псориазная артропатия; нодозный полиартериит; остеомиелит; ожоги с повреждением нервов; болевые синдромы, связанные со СПИДом; расстройства соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, системный склероз, полимиозит и дерматомиозит; и воспалительные состояния, такие как острое воспаление (например, травмы, операции и инфекции) или хроническое воспаление (например, артрит и подагра).

[0182] Местное применение состава согласно вариантам осуществления настоящего изобретения может быть полезным для облегчения боли, воспаления и раздражения, связанных с кожными заболеваниями и расстройствами, такими как псориаз, зуд и поражения. Болезненные поражения развиваются, например, в результате вирусных инфекций, рака кожи и генетических расстройств. Местное применение состава обеспечивает облегчение боли, связанной с ранами, укусами насекомых и животных, ссадинами и ожогами, в том числе полученными в результате чрезмерного воздействия солнца, химических веществ, радиации или химиотерапевтических агентов. Острую послеоперационную или хирургическую боль можно уменьшить или даже предотвратить, как и боль, связанную с хроническими расстройствами, например, артритом.

[0183] В некоторых вариантах осуществления, описанные в данном документе способы могут обеспечить лечение путем нанесения описанных в данном документе составов на пораженный участок субъекта с диабетической полинейропатией. В других вариантах осуществления описанные в данном документе способы могут включать лечение периферической нейропатии, включая стадию местного введения фармацевтической композиции, содержащей ланцимин в носителе для местного применения, в пораженную область субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0184] Таким образом, способы и составы в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут быть эффективными при нейропатиях, в частности, периферических нейропатиях, связанных с такими болезнями, как: уремия; детская холестатическая болезнь печени; хроническая дыхательная недостаточность; алкогольная полинейропатия; множественная органная недостаточность; сепсис; гипоальбуминемия; синдром эозинофилии-миалгии; гепатит; порфирия; гипогликемия; дефицит витаминов или питательных веществ (например, дефицит В-12); хронические заболевания печени; первичный билиарный цирроз; гиперлипидемия; проказа; болезнь Лайма; опоясывающий лишай; синдром

Гийена-Барре; хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; сенсорный периневрит; ВИЧ или синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)-ассоциированная нейропатия; синдром Сьогрена; первичный васкулит (например, нодозный полиартериит); аллергический гранулематозный ангиит; ангиит гиперчувствительности; гранулематоз Вегенера; феномен Рейно, включая синдром CREST, аутоиммунные заболевания, такие как эритроматоз (системная красная волчанка); ревматоидный артрит или другие ревматоидные заболевания; смешанное заболевание соединительной ткани; склеродермия; саркоидоз; васкулит; системные васкулитиды; острый туннельный синдром; пандисавтономия; первичный, вторичный, локализованный или семейный системный амилоидоз; гипотиреоз; хроническая обструктивная болезнь легких; акромегалия; мальабсорбция (спру, целиакия); карциномы (сенсорные, сенсомоторные, поздние и демиелинизирующие); лимфома (включая ходжкинскую), истинная полицитемия; множественная миелома (литического типа, остеосклеротическая или солитарная плазмоцитома); доброкачественная моноклональная гаммопатия; макроглобулинемия; криоглобулинемия; тропические миелонейропатии; инфекция простого герпеса; цитомегаловирусная инфекция; параличи черепных нервов; нейропатия, вызванная лекарствами; промышленная нейропатия; лимфоматозная нейропатия; миеломатозная нейропатия; мультифокальная моторная нейропатия; иммуноопосредованные расстройства, хроническая идиопатическая сенсорная нейропатия; карциноматозная нейропатия; острая болевая автономная нейропатия; алкогольная нейропатия; компрессионная нейропатия; васкулитическая/ишемическая нейропатия; моно- и полинейропатии; и диабет.

[0185] Генетически приобретенные нейропатии, подходящие для лечения способами и составами, описанными в данном документе, включают, без ограничений: мышечную атрофию перонеального типа (болезнь Шарко-Мари-Тута), наследственные амилоидные нейропатии, наследственные сенсорные нейропатии (типа I и типа II), порфириновую нейропатию, наследственную склонность к параличу от сдавления нерва, болезнь Фабри, адреномиелонейропатию, синдром Райли-Дея, нейропатию Дежерина-Сотта (наследственная моторно-сенсорная нейропатия-III), болезнь Рефсума, атаксию-телеангиэктазию, наследственную тирозинемию, альфа-липопротеинемию, абеталипопротеинемию, гигантскую аксональную нейропатию, метахроматическую лейкодистрофию, глобоидноклеточную лейкодистрофию и атаксию Фридрейха.

[0186] В других вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, направлены на лечение нейропатической боли, особенно боли, вызванной травмой нерва, или

симпатически опосредованной боли. Симпатически опосредованная боль (СОБ) - это тип боли, в котором решающую роль играет чрезмерная активность симпатической нервной системы. Она включает синдромы рефлекторной симпатической дистрофии (РСД), каузалгии, нейропатической боли после травмы нерва, и боли при невромах. Она охватывает все неврогенные боли, которые не являются центральными и связаны с повреждением нерва, независимо от причины. Нейропатические болевые синдромы включают, без ограничения (кроме описанных в данном документе нейропатий), аллодинию, различные невралгии, такие как постгерпетическая невралгия и невралгия тройничного нерва, фантомную боль конечностей, гиперпатию, гиперестезию, гипералгезию, дизестезию, парестезию, болезненную анестезию, деафферентационную боль, а также комплексные регионарные болевые синдромы (КРБС), такие как рефлекторная симпатическая дистрофия (РСД) и каузалгия. Не ограничивающие примеры включают боль в пояснице, ишиас, синдром Гийена-Барре, послеоперационную травматическую нейропатию и диабетическую периферическую полинейропатию.

[0187] Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно иллюстрируются следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

1. Материалы.

[0188] (1S)-1-Фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство получают, как описано выше.

[0189] Все другие материалы были получены от различных поставщиков химикатов.

2. Аналитические методы на основе ВЭЖХ для анализа крема и исследования проницаемости.

[0190] А. Хроматографические условия.

[0191] Для определения стабильности и фотостабильности составов кетопрофена использовалась изократическая обращенно-фазовая система ВЭЖХ. Прибор для ВЭЖХ - Agilent 1100. Использовалась колонка NovaPak[®] 4,6×300 мм C18 фирмы Waters. Подвижная фаза состояла из смеси буфера на основе муравьиной кислоты (0,025 М), доведенного до pH 2,3 хлористоводородной кислотой, и ацетонитрила (50:50). Скорость потока - 1,0 мл/мин. Детекция осуществлялась при 220 нм и 254 нм. Объем впрыска установлен равным 25 мкл.

Диапазоны концентраций для калибровочных кривых (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина и время хроматографирования образцов корректируются соответствующим образом.

[0192] В. Подготовка образцов.

[0193] Для исследований стабильности приблизительно 75 или 50 мг образца для составов, содержащих 5% и 10% ланицемина, соответственно, взвешивают непосредственно в мерных колбах на 25 мл. В каждую колбу добавляют около 20 мл подвижной фазы, затем перемешивают вихревой мешалкой в течение 3 мин, доводят до нужного объема подвижной фазой и хорошо встряхивают.

[0194] Для исследования фотостабильности в фарфоровом тигле взвешивают приблизительно 150 мг образца, который равномерно распределяют по дну сосуда. Тигли пропускают под системой УФ-отверждения (Fusion UV Curing LC6B с H-лампой, Fusion Systems, Роквилл, Мэриленд) в течение 5 минут на конвейерной ленте, которая движется со скоростью 7-8 проходов в минуту. Интенсивность УФ-излучения измеряют с помощью цифрового люксметра (модель YF-1065F), ее значения постоянно колеблются в диапазоне от 2690-3230 люкс (250 до 300 фут-свечей). Для сравнения, интенсивность света в лаборатории составляет всего 21,5-32,3 люкс (2-3 фут-свечи). Затем композицию в тигле промывают 5 раз подвижной фазой в стаканах объемом 150 мл и переносят в объемные колбы на 50 мл с трехкратным смыванием. Колбы перемешивают вихревой мешалкой в течение 3 мин, доводят до объема подвижной фазой и хорошо встряхивают. Разбавленные образцы центрифугируют в течение 10 минут, после чего наполняют пробирки ВЭЖХ для анализа.

3. Методика оценки проницаемости (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина.

[0195] Используют дерматомированную трупную кожу (Science Care, Орора, Колорадо) без дополнительной обработки. Дерматомируют свиную кожу (Lampire Biological Laboratories, Пайперсвилл, Пенсильвания) до стандартной толщины. Исследования проницаемости проводят с использованием модифицированной ячейки Франца при площади поверхности кожной мембраны приблизительно $1,3 \text{ см}^2$ при температуре 37°C с отбором проб через 2, 4 и 22 часа и анализом методом ВЭЖХ. В каждую ячейку Франца помещают одну небольшую аликвоту образца крема в количестве приблизительно 100 мг, легкими движениями распределяют по поверхности кожной мембраны с помощью стеклянной палочки и накрывают покровным диском для предотвращения потери влаги. Рецепторная фаза содержала фосфатный буфер pH 7,4.

4. Методика оценки фотодеградаци (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина

[0196] Препараты подвергают воздействию УФ-света сверхвысокой интенсивности (~300 люкс) в течение 5 минут или 10 минут. При таком уровне воздействия кожа человека легко обгорает. Аликвоты подвергнутого воздействию крема анализируют на содержание (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина с помощью описанной выше процедуры ВЭЖХ.

5. Методика оценки устойчивости при замораживании/оттаивании

[0197] Образцы хранят при 0 °С в течение 24 часов, затем размораживают при 25 °С в течение 24 часов. Наблюдают за разделением фаз в образцах после каждого цикла. Для каждого образца оценивается пять циклов.

6. Примеры составов

[0198] Примеры составов представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Компонент	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Ланигемин	10	5	3	0,5
Динатрия ЭДТА, Фармакопея США (USP)	0,05	0,05	0,05	0,05
Вода очищенная, Фармакопея США	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Карбопол (Carbopol®) 980, Национальный формуляр (NF)	0,5	0,5	0,5	0,5
Карбопол (Carbopol®) Ultrez 10, Национальный формуляр	1,25	1,25	1,25	1,25
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, Национальный формуляр	0,5	0,5	0,5	0,5
Витамин Е, Фармакопея США	0,05	0,05	0,05	0,05
Этанол, Фармакопея США, безводный	10	10	10	10

Пропиленгликоль, Фармакопея США	10	10	10	10
Изопропанол, Фармакопея США	10	10	10	10
Изопропилмиристат, Фармакопея США	3	3	3	3
Бензиловый спирт, Национальный формуляр	1	1	1	1
Оксибензон, Фармакопея США	5	5	5	5
Бутилированный гидрокситолуол, Национальный формуляр	1	1	1	1
Триэтаноламин	1,5	1,5	1,5	1,5
pH	5	5	5	5

[0199] Предпочтительные составы обладают относительно высокой кожной проницаемостью в течение первых 2 часов и превосходной непрерывной проницаемостью в течение 24 часов.

7. Приготовление гелевой основы

[0200] Смесь А: В пригодном сосуде растворяют ЭДТА (5 г) в очищенной воде (5500 г) при перемешивании. К раствору ЭДТА в воде добавляют Carbopol 980 NF (50 г) при энергичном перемешивании до полного растворения. После этого, добавляют Carbopol Ultrez (125 г) при энергичном перемешивании до полного растворения.

[0201] Смесь В: В отдельном сосуде, смешивают вместе кремофор (Cremophor) (50 г), масляный раствор α -токоферолаацетата (5 г), этиловый спирт (1 г), пропиленгликоль (1000 г), изопропиловый спирт (900 г), изопропилмиристат (300 г) и бензиловый спирт (100 г) при перемешивании. К этой смеси добавляют оксибензон (500 г) и БГТ (100 г) при 30-40 °C при перемешивании до полного растворения.

[0202] Смесь В затем добавляют к смеси А при энергичном перемешивании. К объединенной смеси добавляют при энергичном перемешивании раствор триэтаноламина (100 г) в очищенной воде (115 г). Раствор триэтаноламина (50 г) в очищенной воде (100 г) добавляют до значения pH между 4,5-5,5, или добавляют очищенную воду (100 г), если pH уже имеет значение между 4,5-5,5. Смесь гомогенизируют с помощью смесителя для

высоковязких материалов. Эту гелевую основу используют для приготовления готовых составов терапевтических агентов.

8. Приготовление гелевой основы без бензилового спирта

[0203] Смесь А: В пригодном сосуде растворяют ЭДТА (5 г) в очищенной воде (5500 г) при перемешивании. К раствору ЭДТА в воде, добавляют Carbopol 980 NF (50 г) при энергичном перемешивании до полного растворения. После этого, добавляют Carbopol Ultrez (125 г) при энергичном перемешивании до полного растворения.

[0204] Смесь В: В отдельном сосуде смешивают вместе кремофор (Cremophor) (50 г), масляный раствор α -токоферолаацетата (5 г), этиловый спирт (1 г), пропиленгликоль (1000 г), изопропиловый спирт (900 г) и изопропилмиристат (300 г) при перемешивании. К этой смеси добавляют оксибензон (500 г) и БГТ (100 г) при 30-40 °С при перемешивании до полного растворения. Смесь В затем добавляют к смеси А при энергичном перемешивании. К объединенной смеси добавляют при энергичном перемешивании раствор триэтаноламина (100 г) в очищенной воде (115 г). Раствор триэтаноламина (50 г) в очищенной воде (100 г) добавляют до значения рН между 4,5-5,5, или добавляют очищенную воду (100 г), если рН уже имеет значение между 4,5-5,5. Смесь гомогенизируют с помощью смесителя для высоковязких материалов. Эту гелевую основу используют для приготовления готовых составов терапевтических агентов.

9. Приготовление кремовой основы

[0205] Для приготовления 100 мл кремовой основы, карбомер (Carbomer NF), изопропилмиристат, динатрия ЭДТА, натрия метилпарабен и натрия н-пропилпарабены смешивают с помощью пригодного смесителя, как описано в патенте США № 6083996. Эту кремовую основу используют для приготовления готовых составов терапевтических агентов.

10. Приготовление кремовой основы с DDAIP

[0206] Для приготовления 100 мл кремовой основы, гидрохлоридную или сернокислую соль сложного додецилового эфира 2-диметиламинопропионовой кислоты, изопропилмиристат, динатрия ЭДТА, натрия метилпарабен и натрия н-пропилпарабен смешивают с помощью пригодного смесителя, как описано в патенте США № 6083996. Эту кремовую основу используют для приготовления готовых составов терапевтических агентов.

11. Приготовление мази

[0207] Для приготовления 50 г фармацевтического продукта 0,5 г микронизированного кетопрофена растворяют в 15 г этилового спирта (95%) и смешивают с составом по Примерам 1-4 (32,5 г) при энергичном перемешивании. К полученному продукту добавляют триэтаноламин (0,75 г) и pH доводят до значения между 5,3 и 5,5 при энергичном перемешивании.

12. Приготовление спрея для применения

[0208] Составы для местного применения, приготовленные по этому примеру, представляют собой прозрачные, пригодные для разбрызгивания, водно-этанольные растворы, содержащие ланицемин. Водный раствор спрея в этом примере содержит ланицемин в диапазоне от около 1 до около 10 % мас., предпочтительно, около 5 % мас. Водный раствор спрея также содержит лауриллатат ($C_{15}H_{30}O_3$) в диапазоне от около 1 до около 5 % мас., молочную кислоту ($C_3H_6O_3$) в диапазоне от около 0,5 до около 5 % мас., глицерилмонолаурат ($C_{15}H_{31}O_4$) в диапазоне от около 2 до около 5 % мас. Водный раствор спрея необязательно включает пропиленгликоль ($C_3H_8O_2$) в диапазоне от около 5 до около 30 % мас. Остальную часть раствора составляют вода и этанол при соотношении вода:этанол от около 0,3:1 до около 2,6:1. Водный раствор спрея может также содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) по меньшей мере 12. Неионное поверхностно-активное вещество может быть простым полиэтиленгликолевым эфиром цетилового спирта, представленным формулой $(CH_3(CH_2)_{14}CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$, где n имеет среднее значение 10, и имеющим значение ГЛБ около 15,7.

[0209] Водный раствор для распыления готовят, объединяя сначала ланицемин с лауриллататом, молочной кислотой и глицерилмонолауратом, и растворяя смесь путем постепенного добавления при температуре окружающей среды поочередно алиquotы воды и этанола с последующим добавлением пропиленгликоля. Неионное поверхностно-активное вещество, при желании, добавляют в смесь до прибавления воды и этанола.

[0210] В данной заявке ссылки на различные публикации даются по имени автора и дате, или по номеру патента или номеру патентной публикации. Раскрытия этих публикаций включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в данной области, на дату создания изобретения, описанного и заявляемого в данном документе. Однако приведенная здесь

ссылка не должна истолковываться как подтверждение того, что такая ссылка является известным уровнем техники по отношению к настоящему изобретению.

13. Лечение нейропатической боли в животной модели

[0211] [ОПИСАНИЕ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ]

[0212] Специалисты в данной области техники знают или могут установить с помощью не более чем рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются приведенной ниже формулой изобретения. Например, могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли, отличные от конкретно раскрытых в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что конкретные элементы в списках элементов или подгруппы элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, подгруппами элементов или более крупными группами элементов независимо от того, имеется ли в данном документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий:
(1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство; и
фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.
2. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий фармацевтически приемлемую соль (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина.
3. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль C1-C30 карбоновой кислоты.
4. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что C1-C30 карбоновая кислота представляет собой C1-C5 карбоновую кислоту.
5. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что C1-C30 карбоновая кислота представляет собой C6-C12 карбоновую кислоту.
6. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что C1-C30 карбоновая кислота представляет собой C13-C21 карбоновую кислоту.
7. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что C1-C30 карбоновая кислота представляет собой C22-C30 карбоновую кислоту.
8. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что C1-C30 карбоновая кислота представляет собой природную жирную кислоту.
9. Фармацевтический состав по п. 8, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой насыщенную жирную кислоту.
10. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что насыщенная жирная кислота представляет собой каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту,

стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту, лигноцериновую кислоту или церотовую кислоту.

11. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой ненасыщенную жирную кислоту.

12. Фармацевтический состав по п. 11, отличающийся тем, что ненасыщенная жирная кислота представляет собой *цис*-ненасыщенную жирную кислоту.

13. Фармацевтический состав по п. 12, отличающийся тем, что *цис*-ненасыщенная жирная кислота представляет собой миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, α -линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, эруковую кислоту или докозагексаеновую кислоту.

14. Фармацевтический состав по п. 11, отличающийся тем, что ненасыщенная жирная кислота представляет собой *транс*-ненасыщенную жирную кислоту.

15. Фармацевтический состав по п. 14, отличающийся тем, что *транс*-ненасыщенная жирная кислота представляет собой элаидиновую кислоту, вакценовую кислоту или линоэлаидиновую кислоту.

16. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой линейную карбоновую кислоту, содержащую четное число атомов углерода.

17. Фармацевтический состав по п. 16, отличающийся тем, что линейная карбоновая кислота, содержащая четное число атомов углерода, представляет собой каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту, лигноцериновую кислоту, церотовую кислоту, миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, α -линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, эруковую кислоту или докозагексаеновую кислоту.

18. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой линейную карбоновую кислоту, содержащую нечетное число атомов углерода.

19. Фармацевтический состав по п. 18, отличающийся тем, что карбоновая кислота, содержащая нечетное число атомов углерода, представляет собой пентадекановую кислоту или гептадекановую кислоту.

20. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой омега-3 жирную кислоту.

21. Фармацевтический состав по п. 20, отличающийся тем, что омега-3 жирная кислота представляет собой α -линолевую кислоту, стеарионовую кислоту, эйкозатетраеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, клупанодоновую кислоту, тетракозапентаеновую кислоту, тетракозагексаеновую кислоту или докозагексаеновую кислоту.

22. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что природная жирная кислота представляет собой омега-6 жирную кислоту.

23. Фармацевтический состав по п. 22, отличающийся тем, что омега-6 жирная кислота представляет собой линолевую кислоту, γ -линолевую кислоту, дигомо- γ -линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, тетракозатетраеновую кислоту, тетракозапентаеновую кислоту или кислоту Осбонда.

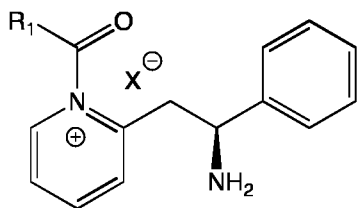
24. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий сольват (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин.

25. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что сольват представляет собой сольват со спиртом, выбранным из группы, состоящей из C1-C30 спирта, C1-C20 спирта, C1-C10 спирта и C1-C5 спирта.

26. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий пролекарство (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина.

27. Фармацевтический состав по п. 26, отличающийся тем, что пролекарство представлено химической Формулой 1:

Химическая Формула 1



где в химической Формуле 1

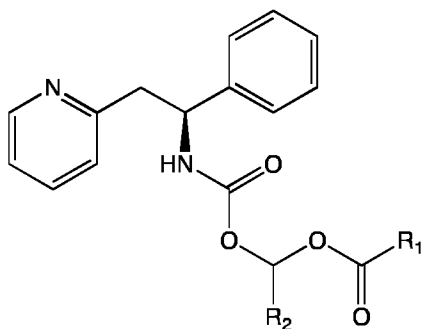
R₁ представляет собой липофильный фрагмент, полученный из C1-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу R₁-CO₂H, и

X представляет собой фрагмент, полученный из неорганической или органической кислоты.

28. Фармацевтический состав по п. 27, отличающийся тем, что X представляет собой галоген или остаток азотсодержащей, серосодержащей или фосфорсодержащей неорганической или органической кислоты.

29. Фармацевтический состав по п. 26, отличающийся тем, что пролекарство представлено химической формулой 2:

Химическая Формула 2



где в химической Формуле 2 R₁ представляет собой липофильный фрагмент, полученный из C1-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу R₁-CO₂H,

R_2 представляет собой H или C1-C10 незамещенную или замещенную углеводородную группу, и

X представляет собой фрагмент, полученный из неорганической или органической кислоты.

30. Фармацевтический состав по п. 29, отличающийся тем, что X представляет собой галоген или остаток азотсодержащей, серосодержащей или фосфорсодержащей неорганической или органической кислоты.

31. Фармацевтический состав по п. 29, отличающийся тем, что R_1 представляет собой липофильный фрагмент, полученный из C8-C30 карбоновой кислоты, имеющей формулу R_1-CO_2H .

32. Фармацевтический состав по п. 29, отличающийся тем, что R_2 выбирают из группы, состоящей из C1-C10 алкильной группы, C1-C10 алкенильной группы и C1-C10 алкинильной группы.

33. Фармацевтический состав по п. 1, дополнительно содержащий анальгетик, анестетик, лекарственное средство или их комбинацию.

34. Фармацевтический состав по п. 33, отличающийся тем, что лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из противогрибкового агента, антибиотика, антисептика, противовоспалительного агента и нейропротекторного агента.

35. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель для местного применения включает замедлитель проникновения в кожу, носитель, растворитель или солюбилизатор, липофильный компонент, поверхностно-активное вещество, консервант или антиоксидант, антивспенивающий агент, умягчитель, увлажнитель, защитное средство для кожи, усилитель проникновения, загуститель, биоадгезивный полимер, хелатирующий агент, буферный агент или их комбинацию.

36. Фармацевтический состав по п. 35, отличающийся тем, что липофильный компонент включает эмульгирующий агент, агент повышения жесткости, гидрофобный материал, липофильный растворитель или их комбинацию.

37. Фармацевтический состав по п. 35, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой катионное поверхностно-активное вещество, неионное поверхностно-активное вещество, анионное поверхностно-активное вещество, амфотерное поверхностно-активное вещество или их комбинацию.

38. Фармацевтический состав по п. 35, дополнительно содержащий липидный поглотитель, стабилизатор вязкости, средство против выцветания, влагопоглотитель, ароматизатор, красящее вещество, пленкообразующий материал, пережиривающий агент или их комбинацию.

39. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий, по весу:
от около 0,5 до около 15 процентов (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,
от около 0,01 до около 1 процента хелатирующего агента,
от около 0,15 до около 1,5 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,
от около 0,15 до около 1,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
от около 2,5 до около 6 процентов оксибензона,
от около 0,25 до около 2,5 процентов эмульгирующего агента,
от около 5 до около 15 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля,
от около 10 до около 30 процентов C₂-C₃ алканол,а,
от около 0,5 до около 2,5 процентов косметического консерванта,
от около 0,02 до около 2 процентов антиоксиданта,
от около 0,001 до около 0,1 процентов умягчителя,
буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH состава в диапазоне от около 4,5 до около 6, и
остальное - вода.

40. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий, по весу:

около 10 процентов (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,

около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты,

около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,

около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,

около 5 процентов оксибензона,

около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,

около 10 процентов пропиленгликоля,

около 10 процентов безводного этанола,

около 9 процентов изопропанола,

около 1 процент бензилового спирта,

около 0,05 процентов витамина Е,

около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,

около 3 процента изопропилмиристата,

около 1,5 процента триэтаноламина, и

остальное - вода.

41. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий, по весу:

около 5 процентов (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,

около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты,

около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,

около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,

около 5 процентов оксибензона,

около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,

около 10 процентов пропиленгликоля,

около 10 процентов безводного этанола,

около 9 процентов изопропанола,

около 1 процент бензилового спирта,

около 0,05 процентов витамина Е,

около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,

около 3 процента изопропилмиристата,

около 1,5 процента триэтаноламина, и
остальное - вода.

42. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий, по весу:
около 0,5 процентов (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,
около 0,05 процентов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты,
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты,
около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты,
около 5 процентов оксибензона,
около 0,5 процентов ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла,
около 10 процентов пропиленгликоля,
около 10 процентов безводного этанола,
около 9 процентов изопропанола,
около 1 процент бензилового спирта,
около 0,05 процентов витамина Е,
около 1 процент бутилированного гидрокситолуола,
около 3 процента изопропилмиристата,
около 1,5 процента триэтаноламина, и
остальное - вода.

43. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий, по весу:
от около 0,5 до около 15 процентов (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамина, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,
неосновный полимерный усилитель проникновения в кожу, присутствующий в количестве, достаточном для усиления проникновения в кожу ланицемина, причем полимерный усилитель проникновения в кожу является членом группы, состоящей из диспергируемого в воде полимера кислоты, полисахаридной камеди или их комбинации; и
липофильный растворитель, который представляет собой комбинацию одного или нескольких алифатических C₂-C₈ спиртов и сложного алифатического C₈-C₃₀ эфира, причем липофильный растворитель присутствует в количестве от около 10 процентов до около 40

процентов, при этом отношение количества по весу алифатического спирта к количеству по весу сложного эфира имеет значение в диапазоне от около 7 до около 1.

44. Фармацевтический состав по п. 43, отличающийся тем, что неосновный полимерный усилитель проникновения в кожу представляет собой сшитый сополимер полиакриловой кислоты, сшитый гомополимер полиакриловой кислоты, сложный додециловый эфир 2-диметиламинопропионовой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль, или их комбинацию.

45. Фармацевтический состав по п. 43, отличающийся тем, что неосновный усилитель проникновения в кожу может присутствовать в количестве от 1,5 до 1,75 процентов от веса состава.

46. Фармацевтический состав по п. 43, отличающийся тем, что липофильный растворитель представляет собой этиловый спирт, изопропиловый спирт, изопропилмириостат или их комбинацию.

47. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий хелатирующий агент в количестве от 0,01 до 0,1 процентов от веса состава.

48. Фармацевтический состав по п. 47, отличающийся тем, что хелатирующий агент представляет собой динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

49. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий оксibenзон в количестве от 1 до 7 процентов от веса состава.

50. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий эмульгирующий агент в количестве от 0,01 до 1 процентов от веса состава.

51. Фармацевтический состав по п. 50, отличающийся тем, что эмульгирующий агент представляет собой ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло.

52. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий смешивающийся с водой алкиленгликоль в количестве от 7 до 12 процентов от веса состава.

53. Фармацевтический состав по п. 52, отличающийся тем, что смешивающийся с водой алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль.

54. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий косметический консервант в количестве от 0,05 до 0,15 процентов от веса состава.

55. Фармацевтический состав по п. 54, отличающийся тем, что косметический консервант представляет собой бензиловый спирт.

56. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий антиоксидант в количестве от 1 до 1,1 процентов от веса состава.

57. Фармацевтический состав по п. 56, отличающийся тем, что антиоксидант представляет собой витамин Е, бутилированный гидрокситолуол или их комбинацию.

58. Фармацевтический состав по п. 43, дополнительно содержащий буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH состава в диапазоне от 4,5 до 6.

59. Фармацевтический состав по п. 58, отличающийся тем, что буферный агент может быть триэтаноламином.

60. Фармацевтический состав по п. 43, содержащий, по весу:
около 10 процентов (1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства,
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;
около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;
около 0,05 процентов хелатирующего агента;
около 10 процентов оксибензона;

около 0,5 процентов эмульгирующего агента;
около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;
около 1 процент косметического консерванта;
около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

61. Фармацевтический состав по п. 43, содержащий, по весу:
около 5 процентов (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства;
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;
около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;
около 0,05 процентов хелатирующего агента;
около 5 процентов оксibenзона;
около 0,5 процентов эмульгирующего агента;
около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;
около 1 процент косметического консерванта;
около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

62. Фармацевтический состав по п. 43, содержащий, по весу:
около 2,5 процентов (1S)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его пролекарства;
около 1,25 процентов сшитого сополимера полиакриловой кислоты и около 0,5 процентов сшитого гомополимера полиакриловой кислоты;
около 19 процентов смеси одного или нескольких алифатических спиртов и около 3 процентов сложного алифатического эфира;
около 0,05 процентов хелатирующего агента;
около 3 процента оксibenзона;
около 0,5 процентов эмульгирующего агента;

около 10 процентов смешивающегося с водой алкиленгликоля;
около 1 процент косметического консерванта;
около 1,05 процентов смеси антиоксидантов;
около 1,5 процента модификатора pH; и
остальное - вода.

63. Способ лечения нейропатической боли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего:

(1*S*)-1-фенил-2-пиридин-2-илэтанамин, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или его пролекарство; и

фармацевтически приемлемый носитель для местного применения.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что нейропатическая боль представляет собой периферическую нейропатию, мононейропатию, множественный мононеврит, полинейропатию, вегетативную нейропатию, неврит, фантомную боль конечностей, рефлекторно-симпатическую дистрофию, каузалгию, сирингомиелию, болезненный рубец, специфические невралгии в любом месте тела, боль в спине, диабетическую невропатию, алкогольную невропатию, метаболическую невропатию, воспалительную невропатию, невропатию, вызванную химиотерапией, герпетическую невралгию, травматическую одонталгию, эндодонтическую одонталгию, синдром грудного выхода, шейную, грудную или поясничную радикулопатию с компрессией нерва, рак с инвазией нерва, повреждения при травматическом вывихе, боль при мастэктомии, торакотомии, травму спинного мозга, инсульт, ущемление кожных нервов брюшной полости, опухоли нервных тканей, арахноидит, боль в культе, фибромиалгию, регионарные вывихи или растяжения, миофасциальную боль, псориатическую артропатию, нодозный полиартериит, остеомиелит, ожоги с повреждением нервов, болевые синдромы, связанные со СПИДом, синдромы, связанные с солнечными ожогами, или расстройства соединительной ткани.