



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82194 (13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 31/485
A61K 9/70
A61K 31/445
B09B 3/00
A61F 13/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СИСТЕМИ УТИЛІЗАЦІЇ ПРИСТРОЇВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕДОЗУВАННЮ АКТИВНИХ АГЕНТІВ, ЩО МІСТЯТЬСЯ В НИХ

1

2

(21) а200500155

(22) 10.06.2003

(24) 25.03.2008

(86) PCT/US03/18256, 10.06.2003

(31) 60/387,800

(32) 10.06.2002

(33) US

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) БЕЙКЕР КАРЛ ДЖ., ШЕВЧУК ІГОР

(73) ЄВРО-СЕЛТІК С.А.

(56) DE A1 19901085 10.08.2000

(57) 1. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення, що містить: принаймні перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь; і один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті або в, або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;

(б) ініціатор і, необов'язково, принаймні один співініціатор;

(в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

2. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 1, що також містить другий субстрат, який здатен, по суті, приклеюватись до клейового покриття на першому субстраті.

3. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 2, де клейове

покриття розташовано на лицьовій стороні другого субстрату.

4. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 3, що також містить один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті на другому субстраті або в, або на другому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;

(б) ініціатор, необов'язково, принаймні один співініціатор;

(в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

5. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 3, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат є жорстким.

6. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 3, де обидва і перший субстрат, і другий субстрат є жорсткими.

7. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 5, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат є непласким.

8. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 6, де обидва і перший субстрат, і другий субстрат є непласкими.

9. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 7, де принаймні або

(13) C2

(11) 82194

(19) UA

перший субстрат, або другий субстрат визначає конфігурацію і розміри прийнятного для нього пристрою трансдермального вивільнення.

10. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 1, де перший субстрат має одну або більшу кількість наступних властивостей:

- (а) по суті, непроникний для розчинника;
- (б) по суті, не розбухає від розчинника;
- (в) стійкий до розриву; і
- (г) стійкий до розрізання.

11. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 1, де присутнім компонентом(ами) є мономер.

12. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 11, де присутнім компонентом(ами) є принаймні один співмономер.

13. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 11, де присутні компоненти також включають ініціатор.

14. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 11, де присутні компоненти також включають принаймні один поперечнозшиваючий агент.

15. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 14, де присутні компоненти також включають принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

16. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 15, де агентом, що дезактивує активний агент, є антагоніст μ -опіоїду.

17. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 1, що також містить принаймні одну клейову підкладинку, що видаляється, розташовану на клейовому покритті першого субстрату так, що клейова підкладинка може легко видалятися з клейового покриття.

18. Набір, що містить: пристрій трансдермального вивільнення, який включає принаймні один активний агент; і систему

утилізації пристрою трансдермального вивільнення, яка включає:

- (і) принаймні перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь; і
- (ii) один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті або в, або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:
 - (а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;
 - (б) ініціатор і, необов'язково, принаймні один співініціатор;
 - (в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і
 - (г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

19. Набір згідно з пунктом 18, що також містить коробку, в якій розташований пристрій трансдермального вивільнення; і система утилізації пристрою трансдермального вивільнення вільно прикріплена до зовнішньої частини коробки.

20. Набір згідно з пунктом 19, де один з країв першого субстрату і один з країв другого субстрату зв'язані разом, утворюючи буклет.

21. Набір згідно з пунктом 20, де і перший субстрат, і другий субстрат є жорсткими і непласкими.

22. Набір згідно з пунктом 21, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат визначає прийнятний для нього пристрій трансдермального вивільнення.

23. Набір згідно з пунктом 20, де в пристрої трансдермального вивільнення перший субстрат і другий субстрат мають лицьову поверхню, яка є приблизно того ж самого розміру, як і лицьова поверхня іншого.

24. Набір, що містить: пристрій трансдермального вивільнення, який містить принаймні один активний агент; і систему утилізації пристрою трансдермального вивільнення, яка складається з принаймні першого жорсткого неплаского субстрату, який має клейове покриття на принаймні одній лицьовій поверхні.

25. Набір згідно з пунктом 24, що також містить другий жорсткий неплаский субстрат, який має клейове покриття на принаймні одній його лицьовій поверхні.

26. Набір згідно з пунктом 24, де перший субстрат і другий субстрат визначають конфігурацію і розміри заглиблення для прийняття пристрою трансдермального вивільнення; і де клейові покриття на першому і другому субстратах розташовані принаймні на частинах першого і другого субстратів, які визначають заглиблення.

27. Набір згідно з пунктом 24, що також містить один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на першому субстраті, другому субстраті, клейовому покритті на принаймні одній лицьовій поверхні першого субстрату, клейовому покритті на принаймні одній лицьовій поверхні другого субстрату, або будь-яку їх комбінацію:

- (а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;
- (б) ініціатор і, необов'язково, принаймні один співініціатор;
- (в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і
- (г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

28. Набір, що містить:

пристрій трансдермального вивільнення, який містить бупренорфін або будь-яку фармацевтично прийнятну форму, або похідне бупренорфіну; і принаймні перший жорсткий субстрат системи утилізації, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь.

29. Набір, що містить:

пристрій трансдермального вивільнення, який містить фентаніл або будь-яку фармацевтично прийнятну форму, або похідне фентанілу; і принаймні перший жорсткий неплаский субстрат системи утилізації, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь.

30. Набір, що містить:

пристрій трансдермального вивільнення, який містить оксикодон або будь-яку фармацевтично прийнятну форму, або похідне оксикодону; і

принаймні перший субстрат системи утилізації, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь.

31. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення, яка містить принаймні перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь, де клеєм є клей на основі силікону.

32. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення, яка містить принаймні перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь, де клеєм є клей на основі акрилату.

33. Спосіб утилізації пристрою трансдермального вивільнення, що включає:

приклеювання пристрою трансдермального вивільнення до клейового покриття на першому субстраті системи утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 1.

34. Спосіб утилізації пристрою трансдермального вивільнення шляхом використання системи утилізації пристрою трансдермального вивільнення, де спосіб включає:

приклеювання пристрою трансдермального вивільнення до клейового покриття на одній з лицьових поверхонь першого субстрату, що має один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті першого субстрату або в, або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

- (а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;
- (б) ініціатор і, необов'язково, принаймні один співініціатор;
- (в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і
- (г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент;

приклеювання пристрою трансдермального вивільнення до клейового покриття на одній з лицьових поверхонь другого субстрату, де другий субстрат здатен, по суті, приклеюватись до клейового покриття на першому субстраті, де система утилізації пристрою трансдермального вивільнення містить один або більшу кількість

наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті

другого субстрату або в, або на другому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;

(б) ініціатор, необов'язково, принаймні один співініціатор;

(в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні один агент, що дезактивує активний агент.

35. Спосіб утилізації пристрою трансдермального вивільнення, що включає:

підготовку першого жорсткого неплаского субстрату, що має клейове покриття на принаймні одній лицьовій поверхні;

підготовку другого жорсткого неплаского субстрату, що має клейове покриття на принаймні одній лицьовій поверхні;

де перший субстрат і другий субстрат визначають конфігурацію і розміри заглиблення для прийняття пристрою трансдермального вивільнення, де клейові покриття на першому і другому субстратах нанесені принаймні на частини першого і другого субстратів, які визначають заглиблення, розташування пристрою трансдермального вивільнення, по суті, в заглиблення першого субстрату, і накладання другого субстрату на перший субстрат і, по суті, вирівнювання другого субстрату над пристроєм трансдермального вивільнення; і приклеювання першого субстрату до другого субстрату для герметизації, фіксування і/або ізоляції пристрою трансдермального вивільнення.

36. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення, що містить:

принаймні перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх лицьових поверхонь; і один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті або в, або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;

(б) ініціатор і, необов'язково, принаймні один співініціатор;

(в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні один не-μ-опіоїд дезактивує агент.

37. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 36, що також містить другий субстрат, який здатен, по суті, приклеюватись до клейового покриття на першому субстраті.

38. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 37, де клейове покриття розташовано на лицьовій стороні другого субстрату.

39. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 38, що також містить один або більшу кількість наступних компонентів, присутніх принаймні в або на клейовому покритті другого субстрату або в, або на другому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні один співмономер;

(б) ініціатор, необов'язково, принаймні один співініціатор;

(в) принаймні один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні один не-μ-опіоїд дезактивує агент.

40. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 38, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат є жорстким.

41. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 40, де і перший субстрат, і другий субстрат є жорсткими.

42. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 40, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат є непласким.

43. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 41, де і перший субстрат, і другий субстрат є непласкими.

44. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом

42, де принаймні або перший субстрат, або другий субстрат визначають конфігурацію і розміри заглиблення для прийняття пристрою трансдермального вивільнення.

45. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 36, де перший субстрат проявляє одну або більшу кількість наступних властивостей:

(а) по суті, непроникний для розчинника;

(б) по суті, не розбухає від розчинника;

(в) стійкий до розриву; і

(г) стійкий до розрізання.

46. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 36, де присутнім компонентом(ами) є мономер.

47. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом

46, де присутнім компонентом(ами) є принаймні один співмономер.

48. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 46, де присутнім компонентом(ами) також є ініціатор.

49. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 46, де присутнім компонентом(ами) також є принаймні один поперечнозшиваючий агент.

50. Система утилізації пристрою трансдермального вивільнення згідно з пунктом 49, де присутнім компонентом(ами) також є принаймні один не-μ-опіоїд дезактивууючий агент.

Представлений винахід стосується системи утилізації для попередження, інгібування і/або зменшення навмисного і/або випадкового неправильного використання або зловживання пристроєм трансдермального вивільнення ("ПТВ"), що містить активний фармацевтичний агент, такий як опіоїд. Представлений винахід також стосується способу утилізації ПТВ і/або попередження неправильного використання або зловживання ПТВ або будь-яким інгредієнтом ПТВ.

Трансдермальні дозовані форми є придатними формами для вивільнення багатьох терапевтично ефективних агентів з різною активністю, включаючи, але не обмежується, анальгетики, такі як опіоїдні анальгетики. Типовими опіоїдними анальгетиками є, але не обмежується, фентаніл, бупренорфін, еторфіни і інші високоактивні наркотики. Іншими терапевтично ефективними агентами, які можуть вивільнюватись з використанням трансдермальної системи вивільнення є, але не обмежується, протидієтні (скополамін), кардіоваскулярні агенти (нітрати і клонідин), гормони (естроген і тестостерон), нікотин, вітаміни, харчові добавки і т.і.

Найбільш звичайною трансдермальною дозованою формою є дифузійна трансдермальна система (трансдермальний пластр), що використовує або резервуар з водою, або матричну систему лікарський засіб-вклею. Іншими трансдермальними дозованими формами є, але не обмежується, місцеві гелі, лосьйони, мазі, трансмукозальні системи і пристрої, і іонофоретичні (електрична дифузія) системи вивільнення.

Трансдермальні дозовані форми є особливо корисними для тривалого і безперервного вивільнення активних агентів. Однак, більшість дозованих форм, і особливо ті, що призначені для тривалого і безперервного вивільнення активного агента(ів), містять великі кількості активного агента(ів), що часто в багато разів перевищують необхідну абсорбуєму дозу. Часто, дозована форма містить надлишок активного агента або вивільнює в суб'єкта, що лікується, менше ніж усю кількість її активного агента. Це призводить до того, що в дозованій формі залишається більша частина активного агента після її використання і невикористана дозована форма і частина активного агента, що залишилась в дозованій формі після використання, є предметом потенційного незаконного зловживання, особливо, якщо активним агентом є наркотик або контролюєма речовина. Наприклад, використані дозовані форми, що містять надлишок або невикористаний опіоїд можуть бути вилучені шляхом жування або екстракції зловживаного лікарського засобу. Дуже обережне поводження з використаними дозованими формами не може повністю і ефективно попередити зловживання, особливо у випадках недостатнього або часткового використання.

Патент US 5,804,215, Cabbage et al., стосується системи вивільнення для трансдермального пластру, що містить медикамент, такий як нікотин, що містить клей покритий гнучким стійким до розриву субстратом. Використаний трансдермальний пластр приліплюють до субстрату для того щоб інкапсулювати і попередити доступ до

трансдермального пластиру. Резина, на основі клеїв, запропонована Cubbage.

Патент US 5,149,538, Granger et al., і патент US 5,236,714, Lee et al., кожен стосується дозованих форм з обмеженням неправильного використання для трансдермального вивільнення опіоїдів. В цих патентах, представлені трансдермальні пластири містять антагоніст опіоїду, який призначений для екстрагування з пластиру, якщо пластр жують або піддають процесу екстракції. Антагоніст опіоїду призначений для блокування будь-якої ейфорійної дії, що досягається через зловживання дозованою формою.

Ненавмисне і/або навмисне неправильне використання і/або зловживання пристроями трансдермального вивільнення залишається значною проблемою охорони здоров'я. Таким чином, існує потреба у трансдермальній системі вивільнення, що є менш прийнятною для зловживання, ніж відомі на сьогоднішній день в цій галузі.

Одне з втілень винаходу стосується системи утилізації ПТВ, що містить, принаймні, перший субстрат, який має клейове покриття на одній з своїх поверхонь; і один або більшу кількість наступних компонентів присутніх, принаймні, в або на клейовому покритті, або в або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні, один співмономер;

(б) ініціатор і, необов'язково, принаймні, один співініціатор;

(в) принаймні, один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні, один агент, що дезактивує активний агент, наприклад, антагоніст опіоїду для використання з ПТВ, що містить опіоїдний агент.

Інше втілення винаходу стосується системи утилізації ПТВ, що також містить один або більшу кількість наступних компонентів присутніх, принаймні, в або на клейовому покритті або в або на другому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні, один співмономер;

(б) ініціатор і, необов'язково, принаймні, один співініціатор;

(в) принаймні, один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні, один агент, що дезактивує активний агент.

Додаткове втілення винаходу стосується набору, що містить систему трансдермального вивільнення, що містить принаймні, один активний агент; і систему утилізації ПТВ; де система утилізації ПТВ містить:

(і) принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь; і

(ii) один або більшу кількість наступних компонентів присутніх, принаймні, в або на клейовому покритті, або в або на першому субстраті, або будь-яку їх комбінацію:

(а) мономер і, необов'язково, принаймні, один співмономер;

(б) ініціатор і, необов'язково, принаймні, один співініціатор;

(в) принаймні, один поперечнозшиваючий агент; і

(г) принаймні, один агент, що дезактивує активний агент.

В одному з втілень, система утилізації ПТВ містить принаймні, один не- μ -опіоїд дезактивуючий агент, що міститься, принаймні, в або на клейовому покритті або в або на першому і/або другому субстраті, або будь-яку їх комбінацію.

Інше втілення винаходу стосується набору, що містить пристрій трансдермального вивільнення, який містить принаймні, один активний агент; і систему утилізації ПТВ, що містить принаймні, перший жорсткий неплаский субстрат, що має клейове покриття на принаймні, одній з поверхонь.

Наступне втілення винаходу стосується набору, що містить пристрій трансдермального вивільнення, який містить бупренорфін або будь-яку фармацевтично прийнятну форму або похідне бупренорфіну; і систему утилізації ПТВ, яка містить принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь.

Додаткове втілення винаходу стосується набору, що містить пристрій трансдермального вивільнення, який містить фентаніл або будь-яку фармацевтично прийнятну форму або похідне фентанілу; і систему утилізації ПТВ, яка містить принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь.

Додаткове втілення винаходу стосується набору, що містить пристрій трансдермального вивільнення, який містить оксикодон або будь-яку фармацевтично прийнятну форму або похідне оксикодону; і систему утилізації ПТВ, яка містить принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь.

Інше втілення винаходу стосується системи утилізації ПТВ, що містить принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь, де клеєм є клей на основі силікону.

Інше втілення винаходу стосується системи утилізації ПТВ, що містить принаймні, перший субстрат, що має клейове покриття на одній з своїх поверхонь, де клеєм є клей на основі акрилату.

Наступне втілення винаходу стосується системи утилізації ПТВ і/або набору, що містить теж саме, де перший субстрат системи утилізації ПТВ проявляє одну або більшу кількість наступних властивостей:

(а) по суті, непроникний для розчинника;

(б) по суті, не розбухає від розчинника;

(в) по суті, стійкий до розриву; і

(г) по суті, стійкий до розрізання.

Фіг.1А-1Г кожна представляє систему утилізації ПТВ у відповідності з представленим винаходом, що має площину для фіксації і ізолювання окремого ПТВ, такого як пластр, або багатьох ПТВ.

Фіг.2А-2В представляють ПТВ резервуарного типу, полімерматричного типу і типу лікарський засіб-в-клею, відповідно.

Фіг.3 представляє систему утилізації ПТВ, що містить суміш мономерів, ініціаторів і,

необов'язково, поперечношвиваючий агент, а також дезактивууючий агент, необов'язково, в суміші з агентом деградації, в межах тієї ж самої області.

Фіг.4 представляє систему утилізації ПТВ, що має дезактивууючий агент, необов'язково, в суміші з агентом деградації, в першому регіоні і суміш мономерів, ініціатору і, необов'язково, поперечношвиваючого агента в другому регіоні.

Фіг.5-10 кожна представляє кількість бупренорфіну (BUP), що екстрагується з ПТВ на Фіг.2Б і, таким чином, доступного для зловживання, використовуючи екстракцію за допомогою дистильованої води, етилацетату, етанолу, етилового етеру, ацетону і метанолу, відповідно, і як ПТВ був зафіксованим і ізольованим в системою утилізації бупренорфінового ПТВ Фіг.1Б.

Фіг.11 представляє оклюзійну систему утилізації ПТВ у відповідності з представленим винаходом зв'язану у книгу у формі листку або багатьох листків, кожен з площиною для фіксації і ізолювання окремого ПТВ, такого як пластир, або багатьох ПТВ.

Фіг.12А-Г представляють оклюзійну систему утилізації ПТВ у відповідності з представленим винаходом зв'язану у книгу у формі багатьох двічі зігнутих листків, кожен з площиною для фіксації і ізолювання окремого ПТВ, такого як пластир, або багатьох ПТВ.

Фіг.13 представляє набір у відповідності з представленим винаходом, що містить коробку, яка містить один або більшу кількість пристроїв трансдермального вивільнення і систему утилізації ПТВ у формі буклету приєднаного до зворотної поверхні коробки.

Фіг.14 представляє систему утилізації ПТВ у відповідності з представленим винаходом, що містить два жорсткі непласкі субстрати.

Фраза "пристрій трансдермального вивільнення" або "ПТВ", як тут використовується, стосується будь-якого пристрою, що, коли контактує з шкірою пацієнта, може трансдермально вивільнювати терапевтично ефективну кількість будь-якого біологічно активного агента, такого як фармацевтична сполука, наприклад, опіоїд, через шкіру до кровообігу великого кола.

Термін "опіоїд," коли використовується тут окремо, стосується сполуки з агоністичною активністю до μ -опіоїдного рецептору.

Як тут використовується, терміни "не- μ опіоїд" і "не- μ опіоїдний агоніст" стосується активного агента, який зв'язує, необов'язково стереоспецифічно, будь-який κ -опіоїдний рецептор, δ -опіоїдний рецептор і/або ORL-1 опіоїдний рецептор, але, що важливо, не будь-який μ -опіоїдний рецептор, і проявляє агоністичну активність.

Як тут використовується, термін "дезактивууючий агент" є синонімом терміну "агент деградації" і включає "агент інактивації".

Як тут використовується, терміни "не- μ опіоїдний дезактивууючий агент" стосується агента, який дезактивує або деградує не- μ опіоїдний

агоніст, але який не дезактивує або деградує опіоїдний агоніст, як тут визначено.

Звичайно, зрозуміло, що, якщо не вказано інше, будь-яке посилення на будь-яку фармацевтичну сполуку в цьому описі включає не тільки фармацевтичну сполуку, тобто, так звану вільну форму сполуки, але також фармацевтично прийнятне похідне сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, основні форми такої сполуки і їх суміші, а також суміші вільних форм і будь-які або всі похідні(е) і їх стереоізомери.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль," як тут використовується, наприклад, для опіоїду, стосується солі утвореної з кислоти і основної азотної групи опіоїду. Переважними солями є, але не обмежується, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфат, фосфат, гідрофосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, гідроцитрат, тарtrat, олеат, танат, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, і памоат (тобто, 1,1'-метиленабіс-(2-гідрокси-3-нафтоат)).

Термін "основна форма" як тут використовується, наприклад, для опіоїду, стосується солі одержаної з опіоїду, що має кислотну функціональну групу, таку як карбоксильна група або сульфоксильна група, і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної основи. Придатними основами є, але не обмежується, гідроксиди лужних металів, таких як натрій, калій і літій; гідроксиди лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк; аміак і органічні аміни, такі як незаміщені або гідроксизаміщені моно-, ди-, або триалкіламіни; дициклогексиамін; трибутиламін; піридин; N-метил, N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс-, або тріс-(2-гідрокси-нижчий алкіламіни), такі як моно-, біс-, або тріс-(2-гідроксиетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін, або тріс-(гідроксиметил)метиламін, N,N-ди-нижчий алкіл-N-(гідрокси нижчий алкіл)-аміни, такі як 1N,N-диметил-N-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін; N-метил-D-глюкамін; і амінокислоти, такі як аргінін, лізин і їм подібні.

Термін "по суті," як тут використовується, коли модифікує прикметник або фразу прикметника безпосередньо розташовану за ним, повинен розумітися як прикметник або фраза прикметника, що використовується, принаймні, для ступеня імовірності приблизно 95%, переважно, принаймні, для ступеня приблизно 98%, більш переважно, принаймні, для ступеня 99%, наприклад, принаймні, для ступеня приблизно 99,9%, стосовно іменника або займенника, що модифікує прикметник або фразу прикметника. Альтернативно, термін "по суті," може бути використаний по черзі з терміном "повністю."

Фраза "по суті, не", як тут використовується, коли модифікує прикметник або фразу прикметника безпосередньо розташовану за ним, повинна розумітися як прикметник або фраза прикметника, що використовується, принаймні,

для ступеня імовірності не більше ніж приблизно 5%, переважно, принаймні, для ступеня не більше ніж приблизно 2%, більш переважно, принаймні, для ступеня не більше ніж 1%, наприклад, для ступеня не більше ніж приблизно 0,1%, стосовно іменника або займенника, що модифікує прикметник або фразу прикметника. Альтернативно, фраза "по суті, не" може використовуватись по черзі з фразою "повністю не".

Термін "приблизно", як тут використовується, коли модифікує чисельне значення або інтервал, повинно розумітись як значення плюс або мінус 10% числового значення або інтервалу.

Як тут використовується, "співполімер" включає полімер, що містить принаймні, дві різні мономерні одиниці. Таким чином, полімерний ланцюг складається з трьох різних мономерів (також відомий як терполімер) є включеним в термін "співполімер", який є полімерним ланцюгом, який містить більше ніж три різні мономерні одиниці.

Як тут використовується, термін "олігомер" включає сполуки, що включають повторювані мономерні залишки, аналогічно полімеру або співполімеру, але з меншою молекулярною вагою, так що сполука не повинна розглядатись як полімерна.

Система утилізації винаходу може бути використана для утилізації будь-якого типу ПТВ, незалежно від конструкції або форми пристрою і незалежно від активного агенту або агентів, що містяться в цьому пристрої. Активними агентами, які можуть типово бути введенні за допомогою ПТВ є, але не обмежується, опіоїди, не-μ-опіоїди, протиблювотні (скополамін), кардіоваскулярні агенти (нітрати і клонідин), гормони (естроген і тестостерон), нікотин, вітаміни, харчові добавки. З ціллю ілюстрації, посилення буде робитись на ПТВ, що містять опіоїдні анальгетики, як фармацевтично активний агент 1.

Пристрої трансдермального вивільнення

Типові ПТВ включають фармацевтичну сполуку, таку як, принаймні, один опіоїд, і, необов'язково, принаймні, один антагоніст опіоїду в кількості достатній для інгібування ейфорійної дії опіоїду у випадку, коли опіоїд і антагоніст опіоїду вводяться, наприклад, перорально, внутрішньовенно, букально, назально, парентерально, ректально і/або вагінально, ссавцю, зазвичай людині. Коли контактує з шкірою пацієнта, такі типові ПТВ передбачають трансдермальне введення опіоїду, але або (а) дозволяють трансдермальне введення тільки малої кількості антагоністу опіоїду, що є неефективною для інгібування анальгетичної дії опіоїду, або (б) не дозволяє трансдермальне введення антагоністу опіоїду. Однак, якщо такі ПТВ використовуються для вивільнення опіоїду через шлях інший ніж трансдермальний, наприклад, такий як внутрішньовенно, букально, назально, перорально, парентерально, ректально і/або вагінально, тоді антагоніст опіоїду ретентує або інгібує ейфорійну дію опіоїду. Переважно, такі ПТВ інгібують ейфорійну дію опіоїду, якщо використовуються іншим ніж трансдермальним

шляхом, недивлячись на те що пристрій перед цим використовувався для лікування або попередження болю.

Доки не було потреби, ПТВ конструювався так що обмежував зловживача або (а) відокремленням антагоністу опіоїду від опіоїду, або (б) виділенням опіоїду з ПТВ, з наступним самостійним вживанням опіоїду за допомогою іншого шляху, такого як, але не обмежується, перорально, парентерально, назально, внутрішньовенно, букально або за допомогою інгаляції парів, тобто, шлях введення може давати швидку ейфорічну насолоду, також відому як "кайф", чого і бажає зловживач. Наприклад, якщо зловживач пробував екстрагувати опіоїд з ПТВ шляхом розміщення його в розчиннику, тоді антагоніст опіоїду повинен також екстрагується, даючи суміш опіоїду і антагоністу опіоїду. Якщо суміш опіоїду і антагоністу опіоїду вводиться шляхом іншим ніж призначений трансдермальний шлях, тоді антагоніст опіоїду повинен проявляти свою антагоністичну дію інгібуючи ейфорійний ефект опіоїду.

Будь-які пристрої відомі середньому спеціалісту в цій галузі для трансдермального вивільнення терапевтичного агенту пацієнтові можуть кваліфікуватись як ПТВ. Наприклад, ПТВ може бути ПТВ резервуарного типу, ПТВ полімерматричного типу або ПТВ типу лікарський засіб-вклею [Дивіться, наприклад, H. S. Tan and W. R. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PSTT, vol.2, no. 2, February 1999, pp.60-69, опис якого включений сюди як посилання]. ПТВ розробляють так, що коли вони контактують з шкірою пацієнта, в пацієнта трансдермально вводиться анальгетично ефективна кількість опіоїду. Але антагоніст опіоїду або залишається в ПТВ і не вводиться пацієнтові, або вводиться пацієнтові в кількості недостатній для інгібування анальгетичної дії опіоїду.

ПТВ резервуарного типу зазвичай містять резервуар, зазвичай з рідиною, розташований між непроникною задньою плівкою і мембраною, що контролює швидкість, яка покрита шаром клею, який склеює при тиску, і який контактує із шкірою. Резервуар, який містить розчин або дисперсію, містить опіоїд і антагоніст опіоїду. ПТВ підтримується непроникною задньою плівкою і поверхнею клею захищеною вивільнюючою підкладкою. Для введення опіоїду, вивільнюючу прокладку видаляють розкриваючи клей, який склеює при тиску, і клей, який склеює при тиску, контактує з шкірою. Опіоїд проникає крізь мембрану, що контролює швидкість, і просочує її і клей, що контактує із шкірою, і потім проникає крізь шкіру. Швидкість вивільнення опіоїду зазвичай визначається швидкістю проникнення опіоїду крізь мембрану, яка контролює швидкість. Переважно, клей, який склеює при тиску, ніяким чином не впливає на швидкість вивільнення і хімічно не взаємодіє з опіоїдом. Швидкість вивільнення є такою, що анальгетично ефективна кількість опіоїду вивільнюється в пацієнта. Однак, на відміну від опіоїду, антагоніст опіоїду, який може бути присутній деінде в резервуарі, переважно, не проникає через мембрану, що контролює

швидкість, або, якщо це відбувається, його кількість недостатня для інгібування анальгетичної дії опіюду.

Фіг.2А зображає одне з втілень ПТВ резервуарного типу. ПТВ 10 містить резервуар 11, зазвичай наповнений розчином або суспензією 12, що має розподілений у ньому опіюд 13 і антагоніст опіюду 14. Резервуар 11 розташований між непроникуною задньою плівкою 15, мембраною, що контролює швидкість, 16, і клеєм, який склеює при тиску, 17. Видаляема прокладка 18 накладена на клей, який склеює при тиску, шар 17, і видаляється перед використанням. Переважно, опіюд і антагоніст опіюду є розподіленими в резервуарі, хоча розподілена форма є необов'язковою.

Варіантом ПТВ резервуарного типу є полімерна матриця. В полімерній матриці, опіюд і антагоніст опіюду дисперговані в полімерній матриці, яка контролює швидкість вивільнення опіюду. Аналогічно до ПТВ резервуарного типу, резервуар полімерної матриці нанесений на непронику задню плівку. Полімерна матриця зазвичай включає периферичне кільце з клею розташоване навколо краю пластиру, однак, імовірно має безперервний клеючий шар. Видаляема прокладка захищає клеючу поверхню і поверхню полімерної матриці. Для введення опіюду, видаляему прокладку видаляють розкриваючи полімерну матрицю і кільце клею, який склеює при тиску, і клей контактує з поверхнею шкіри. Кільце клею повинно притримувати пристрій над шкірою для того щоб полімерна матриця безпосередньо контактувала з шкірою. Коли полімерна матриця контактує із шкірою, опіюд дифузує з полімерної матриці, контактує із шкірою пацієнта і проникає у шкіру. Швидкість вивільнення агоністу опіюду зазвичай визначається швидкістю дифузії опіюду з полімерної матриці. Швидкість вивільнення є такою, що в пацієнта вивільнюється анальгетично ефективна кількість опіюду. З іншого боку, антагоніст опіюду, який може бути присутній деінде в полімерній матриці, або не дифузує з полімерної матриці або, якщо це відбувається, його кількість недостатня для інгібування анальгетичної дії опіюду.

Фіг.2Б зображає ПТВ втілення винаходу типу полімерна матриця. ПТВ 20 містить резервуар 21 у формі полімерної матриці 22, що має розподілений у ній опіюд 23 і антагоніст опіюду 24. Переважно, опіюд і антагоніст опіюду розподілені в полімерній матриці, хоча розподілена форма є необов'язковою. Полімерна матриця 21 нанесена на непроникуний задній шар 25 і має кільце з клею 26 по периферії, що розташоване навколо краю пластиру. Видаляема прокладка 28 розташована на периферичному кільці клею 26 і полімерній матриці 22 і видаляється перед використанням.

ПТВ лікарський засіб-в-клею містить агоніст опіюду і антагоніст опіюду розподілені безпосередньо в клейовій матриці, яка склеює при тиску. Клейова матриця зазвичай накрита зверху непроникуною задньою плівкою, а на боці, що контактує із шкірою накрита непроникуною видаляемою прокладкою. Для введення опіюду, видаляему прокладку видаляють розкриваючи

клейову матрицю і пристрій накладають на шкіру. Клейова матриця функціонує при приліплюванні пристрою до шкіри і, типово, контролює швидкість вивільнення опіюду. Аналогічно до полімерної матриці, пристрій лікарський засіб-в-клею дозволяє опіюду дифузувати з клейової матриці, контактувати з шкірою пацієнта і проникати у шкіру. Швидкість вивільнення опіюду зазвичай визначається швидкістю дифузії опіюду з клейової матриці. Швидкість вивільнення є такою, що в пацієнта вивільнюється анальгетично ефективна кількість опіюду. З іншого боку, антагоніст опіюду, який може бути присутній деінде в полімерній матриці, або не дифузує з клейової матриці або, якщо це відбувається, його кількість недостатня для інгібування анальгетичної дії опіюду.

Фіг.2В зображає типове втілення ПТВ винаходу типу лікарський засіб-в-клею. ПТВ 30 містить клейову матрицю 31, що має розподілений у ній опіюд 32 і антагоніст опіюду 33. Переважно, опіюд і антагоніст опіюду розповсюджені по всій клейовій матриці, хоча таке розподілення не є необхідним. Клейова матриця 31 нанесена на непроникуний задній шар 34 і має непронику видаляему прокладку 35 на лицьовій стороні, що контактує із шкірою, і яка видаляється перед використанням.

ПТВ резервуарного типу, типу полімерна матриця і типу лікарський засіб-в-клею добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі [Дивіться, наприклад, Н. Tan and W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems," PSTT, vol.2, February 1999, опис якого включений сюди як посилання]. В одному з "переважних втілень, система утилізації ПТВ згідно з винаходом, переважно, фіксує і ізолює ПТВ типу полімерна матриця і/або ПТВ типу лікарський засіб-в-клею попереджаючи, контролюючи або інгібуючи неправильне використання і/або зловживання активного агенту, що міститься в ПТВ.

Спеціалістам в цій галузі відомі мембрани, що контролюють швидкість, і які можуть бути використані в ПТВ винаходу. Їх переважно вибирають з мембран, які не дозволяють будь-якій або будь-якій детектуємій кількості антагоністу опіюду проникнути через неї, особливо, у тих випадках коли антагоніст опіюду може просочувати шкіру пацієнта. Придатними матеріалами для мембран, що контролюють швидкість, є, але не обмежується, поліетилен; поліпропілен; співполімери етилен/пропілен; співполімери етилен/етилакрилат; співполімери етилен/вінілацетат; поліакрилати; поліметакрилати; еластомери силікону; медичні полідиметилсилоксани; неопренова резина; поліізобутилен; хлорований поліетилен; полівінілхлорид; співполімер вінілхлорид-вінілацетат; поліметакрилатний полімер (гідрогель); полівініліденхлорид; полі(етилентерефталат); бутилова резина; епіхлоргідриніві резини; співполімер етилен-вініловий спирт; співполімер етилен-вінілоксиетанол; силіконові співполімери, наприклад, співполімери полісилоксан-полікарбонат, співполімери полісилоксан-

поліетиленоксид, співполімери полісилоксан-поліметакрилат, співполімери полісилоксан-алкілен (наприклад, співполімери полісилоксан-етилен), співполімери полісилоксан-алкіленсилан (наприклад, полі(силоксан-спів-етиленсилан), і їм подібні; полімери целюлози, наприклад, метил або етилцелюлоза, гід роксипропілметил целюлоза, і естери целюлози; полікарбонати; політетрафторетилен; крохмалі; желатин; природні і синтетичні смоли; будь-які інші природні і синтетичні полімери або волокна; і їх комбінації.

Заднім шаром може бути будь-який придатний матеріал, що є непроникним для вмісту резервуару, полімерної матриці або клейової матриці. Придатні матеріали для задньої плівки добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі і включають, але не обмежуються, оклюзійні полімери, такі як поліуретани, поліестери, такі як полі(етиленфталат), поліетерамід, співполіестер, поліізобутилен, поліестери, поліетилен низької і високої густини, поліпропілен, полівінілхлорид, металеві фольги і металічні фольги ламіновані придатними полімерними плівками.

Придатні матеріали для полімерної матриці добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі і включають, але не обмежуються, поліетилен; поліпропілен; співполімери етилен/пропілен; співполімери етилен/етилакрилат; співполімери етилен/вінілацетат; еластомери силікону, особливо медичні полідиметилсилоксани; неопренова резина; поліізобутилен; хлорований поліетилен; полівінілхлорид; співполімер вінілхлорид-вінілацетат; поліметакрилатний полімер (гідрогель); полівініліденхлорид; полі(етилентерефталат); бутилова резина; епіхлоргідринні резини; співполімер етилен-вініловий спирт; співполімер етилен-вінілоксиетанол; силіконові співполімери, наприклад, співполімери полісилоксан-полікарбонат, співполімери полісилоксан-поліетиленоксид, співполімери полісилоксан-поліметакрилат, співполімери полісилоксан-алкілен (наприклад, співполімери полісилоксан-етилен), співполімери полісилоксан-алкіленсилан (наприклад, полі(силоксан-спів-етиленсилан) і їм подібні; полімери целюлози, наприклад метил або етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і естери целюлози; полікарбонати; політетрафторетилен; і їх комбінації. Переважно, полімерна матриця має температуру склування нижче кімнатної температури. Полімер може, але необов'язково, мати ненульовий ступінь кристалічності при кімнатній температурі. В полімери можуть бути включені поперечнозшиваючі мономерні одиниці або сайти. Наприклад, поперечнозшиваючі мономерні одиниці можуть бути включені в поліакрилатні полімери. Поперечнозшиваючі мономерні одиниці забезпечують місця для поперечного зшивання полімерної матриці після мікророзподілення опіюду і антагоністу опіюду в полімері. Відомими поперечнозшиваючими мономерами для поліакрилатних полімерів є, але не обмежуються, поліметакрилові естери поліолів, такі як бутилендіакрилат і диметакрилат, триметилпропантриметакрилат і їм подібні.

Іншими мономерами, що забезпечують місця поперечного зшивання є алілакрилат, алілметакрилат, діалілмалеат і їм подібні. Їх переважно вибирають з полімерної матриці, яка не дозволяє будь-якій або будь-якій детектуємій кількості антагоністу опіюду дифузувати з неї, особливо, в тих випадках, коли антагоніст опіюду може просочувати шкіру пацієнта.

Придатні матеріали для клейової матриці, яка приклеюється при тиску, добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі і включають, але не обмежуються, поліізобутилен, полісилоксани і співполімери поліакрилату (поліакрилові естери), природні резини/клеї на основі карайової смоли, гідрогелі, гідрофільні полімери і полісечовини, такі як ті, що описані в [H. Tan and W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems," PSTT, vol.2, February 1999, опис якого включений сюди як посилання]. Клей додатково може включати модифікуючі мономерні, речовини, що підвищують клейкість, пластифікатори, наповнювачі, воски, масла і інші добавки, що надають бажані клейові властивості. Теж. Його переважно вибирають з клейової матриці, який приклеюється при тиску, яка не дозволяє будь-якій або будь-якій детектуємій кількості антагоністу опіюду дифузувати з неї, особливо, в тих випадках, коли антагоніст опіюду може просочувати шкіру пацієнта.

Переважно, розмір пристрою може змінюватись від приблизно 1cm^2 до більше ніж 200cm^2 і типово приблизно $5\text{--}50\text{cm}^2$. Способи виготовлення ПТВ добре відомі спеціалістам в цій галузі.

Прикладами пристроїв корисних в пристроях трансдермального вивільнення є, але не обмежуються, пристрої описані в [патентах US 4,806,341; 5,069,909; 5,236,714; 5,240,711; 5,718,914; 5,902,603; 5,968,547; 6,162,456; і 6,344,212, описи яких включені сюди як посилання].

ПТВ може, необов'язково, включати один або більшу кількість підсилювачів проникнення, які збільшують швидкість з якою опіюд проникає крізь шкіру пацієнта. Переважно, підсилювач проникнення не збільшує проникнення антагоністу опіюду через шкіру. Підсилювач проникнення повинен просочувати мембрану, що контролює швидкість, або дифузувати з полімерної матриці або клейової матриці, так що він може контактувати з шкірою пацієнта і покращувати проникнення опіюду крізь шкіру пацієнта. Придатними підсилювачами проникнення для використання в ПТВ і способах винаходу є, але не обмежуються, $\text{C}_2\text{--}\text{C}_4$ спирти, такі як етанол і ізопропанол, поліетиленгліколю монолаурат, поліетиленгліколь-3-лаурамід, диметиллаурамід, триолеат сорбіту, жирні кислоти, естери жирних кислот, що мають від приблизно до 10 приблизно 20 атомів вуглецю, моногліцериди або суміші моногліцеридів жирних кислот, що мають загалом моноестер, з вмістом, принаймні, 51%, де моноестери є естерами з 10 - 20 атомами вуглецю, і суміші моно-, ди- і тригліцеридів жирних кислот. Придатними жирними кислотами є, але не обмежуються, лауринова кислота, муристинова

кислота, стеаринова кислота, олеїнова кислота, ліолева кислота і пальмітинова кислота. Моногліцеридними підсилювачами проникнення є, наприклад, моноолеат гліцерину, монолаурат гліцерину і моно лінолеат гліцерину. Приклади підсилювачів проникнення корисних в способах винаходу є, але не обмежується, описані в [патентах US 3,472,931; 3,527,864; 3,896,238; 3,903,256; 3,952,099; 3,989,816; 4,046,886; 4,130,643; 4,130,667; 4,299,826; 4,335,115; 4,343,798; 4,379,454; 4,405,616; 4,746,515; 4,316,893; 4,405,616; 4,060,084; 4,379,454; 4,560,5534,863,952; 4,863,970; 4,879,275; 4,940,586; 4,960,771; 4,973,968; 5,066,648; 5,164,406; 5,227,169; 5,229,130; 5,238,933; 5,308,625; 4,326,566; 5,378,730; 5,420,106; 5,641,5045,716,638; 5,750,137; 5,785,991; 5,837,289; 5,834,468; 5,882,676; 5,912,009; 5,952,000; 6,004,578; і Idson, Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sei. vol. 64, no. b6, June 1975, pp. 901-924, описи] яких включені сюди як посилання.

ПТВ також можуть містити інші добавки, що зазвичай використовуються в терапевтичних продуктах. Наприклад, ПТВ також може включати один або більшу кількість консервантів або бактеріостатиків, наприклад, метилгідроксibenзоат, пропілгідроксibenзоат, хлорокрезол, бензалконійхлорид і їм подібні; або інші активні інгредієнти, такі як протимікробні агенти, особливо антибіотики; анестетики; інші анальгетики; і протисвербильні агенти.

Будь-який опіоїд або не-μ-опіоїд, його фармацевтично прийнятна сіль, його основна форма або суміш будь-якої комбінації таких опіоїдів і/або їх похідних, що є відомою в цій галузі, може входити до складу ПТВ. Опіоїдами, що зрозуміло, мають, принаймні, деяку агоністичну активність по відношенню до μ-опіоїдного рецептору (і, необов'язково, принаймні, також деякі агоністичну активність до одного або більше κ-опіоїдного рецептору, δ-опіоїдного рецептору і ORL-1 рецептору) є, але не обмежується, алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, бензитрамід, бупренорфін, буторфанолі, клонитазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дигідроморфон, дигідроізоморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутират, дипіпанон, ептазоцин, етогептацин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, еторфін, дигідроеторфін, фентаніл, героїн, гідрокодон, гідроморфон, гідроморфодон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лопентаніл, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, налбуфен, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, пантопон, папаверетум, парегорік, пентазоцин, фенадоксон, фендиметразик, фендиметразон, феноморфан, феназоцин, феноперідин, пімінодин, піритрамід, профептазин, промедол, проперидин, пропксифен, пропілгексидрин, суфентаніл, тілідін, трамадол і їх суміші. Не-μ-опіоїдами є, але не обмежується,

ORL-1-специфічні опіоїдні агоністи, такі як ноцицептин, делторфін і їм подібні, і їх суміші, в переважному втіленні, опіоїдом є бупренорфін, його фармацевтично прийнятні солі, його основні форми, фентаніл, його фармацевтично прийнятні солі, його основні форми, оксикодон, його фармацевтично прийнятні солі, його основні форми, і будь-які комбінації таких опіоїдів і/або їх похідних.

В деяких переважних втіленнях, опіоїдним агоністом є гідрокодон, морфін, гідроморфон, оксикодон, кодеїн, леворфанол, меперидин, метадон, оксиморфон, бупренорфін, фентаніл, дипіпанон, героїн, трамадол, еторфін, дигідроеторфін, буторфанол, леворфанол, їх фармацевтично прийнятні солі, їх основні форми, і будь-які і всі їх суміші. Більш переважним опіоїдним агоністом є оксикодон, гідрокодон, фентаніл, бупренорфін, їх фармацевтично прийнятні солі, їх основні форми, і будь-які і всі їх суміші. Більш переважно, опіоїдним агоністом є бупренорфін, його фармацевтично прийнятні солі, його основні форми, фентаніл, його фармацевтично прийнятні солі, його основні форми, і будь-які комбінації таких опіоїдів і/або їх похідних.

Переважно, особливо для пасивних пластирів, опіоїд є вільним опіоїдом, тобто, не фармацевтично прийнятною сіллю опіоїду. Однак, для пластирів, що використовують іонтофорез для покращення проникнення в шкіру опіоїду, переважно є фармацевтично прийнятна сіль опіоїду.

Альтернативно, замість або на додаток до агоністу опіоїду, ПТВ може містити фармакологічно активний агент, що здатен викликати бажану біологічну або фармакологічну дію, якою може бути, але не обмежується, (1) вплив на життєві процеси; (2) наявність профілактичної дії на пацієнта і попередження небажаного ефекту, такий як попередження інфекції; (3) полегшення стану викликаного або, що є симптомом, захворювання, наприклад, полегшення болю або запалення; і/або (4) або полегшення, зменшення або повне виключення захворювання, стану або симптому у пацієнта. Дія активного агенту може бути локальною, такою як забезпечення знеболюючого ефекту, або може бути системною або їх комбінацією. Загальними категоріями активних агентів, в одному з втілень, є, але не обмежується: інгібітори АСЕ; аденогіпофізальні гормони; агенти, що блокують адренергічний нейрон; адренкортикальні стероїди; інгібітори біосинтезу адренкортикальних стероїдів; альфа-адренергічні агоністи; альфа-адренергічні антагоністи; селективні альфа-два-адренергічні агоністи; андрогени; протизвикальні агенти; антиандрогени; протинфекційні агенти, такі як антибіотики, протимікробні і противірусні агенти; анальгетики і комбінації анальгетиків; анорексики; антигельмінтики; антиартритики; протиазматичні агенти; антиконвульсанти; антидепресанти; антидіабетичні агенти; антидіарейні; протиблювотні і прокінетичні агенти; антиепілептичні агенти; антиестрогени;

протигрибкові агенти; антигістаміни; протизапальні агенти; антимігренові препарати; антимускаринові агенти; протиблювотні; антинеопластики; протипаразитичні агенти; антипаркінсонічні лікарські засоби; антитромбоцитні агенти; антипрогестини; протисвербильні агенти; антипсихотичні агенти; антипіретичні; протисудомні; антихолінергічні; антитіроїдні агенти; проти кашльові агенти; азаспіродекандіони; симпатоміметики; похідні ксантину; кардіоваскулярні препарати, що включають блокатори калієвих і кальцієвих каналів, альфаблокатори, бетаблокатори і антиаритміки; протигіпертонічні агенти; діуретики і антидіуретики; вазодилатори, включаючи загально коронарні, периферичні і церебральні; стимулятори центральної нервової системи; вазоконструктори; протикашльові і протизастудні препарати, включаючи протинабрякові агенти; гормони, такі як естрадіол і інші стероїди, включаючи кортикостероїди; гіпнотики; імуносупресанти; м'язові релаксанти; парасимпатолітики; психостимулятори; седативні агенти; транквілізатори; нікотин і його кислотні-адитивні солі; бензодіазепіни; барбітурати; бензотіадіазепіни; бета-адренергічні агоністи; бета-адренергічні антагоністи; селективні бета-одина-адренергічні антагоністи; селективні бета-два-адренергічні антагоністи; жовчні солі; агенти, що впливають на об'єм і склад рідин організму; бутирофенони; агенти, що впливають на кальцифікацію; катехоламіни; холінергічні агоністи; реактиватори холінестерази; дерматологічні агенти; дифенілбутилпіперидини; алкалоїди ріжки; гангліозні блокувальні агенти; гідантоїни; агенти для контролю шлункової кислотності і лікування виразок органів травлення; гематопоетичні агенти; гістаміни; 5-гідрокситриптамінові антагоністи; лікарські засоби для лікування гіперліпіпротеїнемії; проносні засоби; метилксантини; інгібітори моноаміноксидази; нейроваскулярні блокувальні агенти; органічні нітрати; панкреатичні ферменти; фенотіазини; простагландини; ретиноїди; агенти для еластичності і гострих м'язових спазмів; сукциніміди; тіоксантини; тромболітичні агенти; тіроїдні агенти; інгібітори трубчатого транспорту органічних сполук; лікарські засоби, що впливають на скорочення матки; вітаміни; і їм подібні; або їх комбінації.

Альтернативно, замість або на додаток до агоністу опію, ПТВ може містити активний компонент, яким може бути, але не обмежується, флуорогестон ацетат, гідроксипрогестерон, гідроксипрогестерон ацетат, гідроксипрогестерон капроат, медрокси-прогестерон ацетат, норетіндрон, норетіндрон ацетат, норетістерон, норетіндрель, десогестрель, 3-кетодезогестрель, гестаген, левоноргестрель, естрадіол, естрадіол бензоат, естрадіол валерат, естрадіол кіпріонат, естрадіол деканоат, естрадіол ацетат, етинілестрадіол, естріол, естрон, местранол, бетаметазон, бетаметазон ацетат, кортизон, гідрокортизон, гідрокортизон ацетат, кортикостерон, флуоцинолон ацетонід, преднізолон, преднізон, тріамцинолон,

альдостерон, андростерон, тестостерон, метилтестостерон або їх комбінація.

Альтернативно, замість або на додаток до агоністу опію, ПТВ може містити активний компонент, яким може бути, але не обмежується: а) кортикостероїди, наприклад, кортизон, гідрокортизон, преднізолон, беклометазон пропіонат, дексаметазон, бетаметазон, флуметазон, тріамцинолон, тріамцинолон ацетонід, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонід, флуоцинолон ацетат, клобетазол пропіонат або їм подібні, або їх комбінація; б) анальгетичні протизапальні агенти, наприклад, ацетамінофен, мефенамінова кислота, флєфенамінова кислота, індометацин, диклофенак, диклофенак натрію, алклофенак, ібуфенак, оксифенбутазон, фенілбутазон, ібупрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, каліцилова кислота, метилсаліцилат, ацетилсаліцилова кислота, 1-ментол, камфор, сліндак, толметин натрію, напроксен, фенбуфен, або їм подібні, або їх комбінація; с) гіпнотично-седативні, наприклад, фенобарбітал, амобарбітал, циклобарбітал, лоразепам, галоперідол або їм подібні, або їх комбінація; d) транквілізатори, наприклад, фулфеназин, тіоридазин, діазепам, флуразепам, хлорпромазин або їм подібні, або їх комбінація; е) протигіпертензивні, наприклад, клонідин, клонідин гідрохлорид, бопінідол, тімолол, піндолол, пропранолол, пропранолол гідрохлорид, бупранолол, інденолол, бумолол, ніфедипін, бунітролол або їм подібні, або їх комбінація; f) гіпотензивні діуретики, наприклад, бендрофлуметіазид, політіазид, метилхлортіазид, трихлорметіазид, циклопентіазид, бензил гідрохлортіазид, гідрохлортіазид, буметанід або їм подібні, або їх комбінація; d) антибіотики, наприклад, пеніцилін, тетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, міноциклін, фразіоміцин сульфат, еритроміцин, хлорамфенікол або їм подібні, або їх комбінація; h) анестетики, наприклад, лідокаїн, бензокаїн, етиламінобензоат або їм подібні, або їх комбінація; i) протимікробні агенти, наприклад, бензалконій хлорид, нітрофуразон, ністатин, сульфаметамід, клотримазол або їм подібні, або їх комбінація; j) протигрибкові агенти, наприклад, пентаміцин, амфотерицин В, піролітрин, клотримазол або їм подібні, або їх комбінація; k) вітаміни, наприклад, вітамін А, ергокальциферол, холекальциферол, октотриамін, масляний естер рибофлавіну або їм подібні, або їх комбінація; l) протиепілептики, наприклад, нітразепам, мепробамат, клоназепам або їм подібні, або їх комбінація; m) антигістаміни, наприклад, дифенгідрамін гідрохлорид, хлорфенірамін, дифенілмідазол або їм подібні, або їх комбінація; n) протикашльові агенти, наприклад, декстрометорфан, тербуталін, ефедрин, ефедрин гідрохлорид або їм подібні, або їх комбінація; o) статеві гормони, наприклад, прогестерон, естрадіол, естріол, естрон або їм подібні, або їх комбінація; p) антидепресанти, наприклад, доксерін; q) вазодилатори, наприклад, нітрогліцерин, ізосорбіднітрат, нітрогліколь, пентаеритрітол тетранітрат, дипіридамомол або їм подібні, або їх комбінація; r) інші лікарські засоби,

наприклад, 5-фторурацил, дигідроерготамін, десмопресин, дігосин, метоклопрамід, домперідон, скополамін, скополамін гідрохлорид або їм подібні, або їх комбінація; або їм подібні; або їх комбінація.

Ефективна кількість активного агенту присутнього в ПТВ буде залежати від особливостей активного агенту, типу пристрою, матеріалів використаних при виготовленні пристрою і часу протягом якого активний агент буде вивільнюватись в пацієнта. Коли активним агентом є опіюїд, анальгетично ефективна кількість опіюїду присутнього в ПТВ зазвичай становить від приблизно 0,1 до приблизно 500мг, переважно від приблизно 1 до приблизно 100мг і більш переважно від приблизно 1 до приблизно 50мг. Це буде в межах компетенції середнього спеціаліста в цій галузі визначити анальгетично ефективну кількість опіюїду або не-μ-опіюїду необхідного для окремого призначення.

2. Системи утилізації ПТВ

Системи утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно містять принаймні, один субстрат, на який нанесений клей. Може бути, принаймні, один субстрат, який може бути гнучким (тобто, здатен легко згинатися сам по собі без значної втрати його механічної цілісності) або жорстким (тобто, який може бути або механічно, фізично стійким до згинання сам по собі, або не згинатися сам по собі без значної втрати своєї механічної цілісності, або вручну, або механічно). Гнучкі субстрати можуть бути представлені, наприклад, як показано на Фіг.1Б (для одиначної системи утилізації ПТВ) і 1Г (для складної системи утилізації ПТВ). Жорсткі субстрати можуть бути представлені, наприклад, як показано на Фіг.1А (для одиначної системи утилізації ПТВ) і 1В (для складної системи утилізації ПТВ). Гнучкість або жорсткість, принаймні, одного субстрату згідно з винаходом може обумовлюватись не хімічною природою матеріалу субстрату, але також, *inter alia*, розмірами (товщина, довжина і/або ширина) матеріалу субстрату.

Як показано на Фіг.1А, система утилізації ПТВ згідно з винаходом включає зовнішній шар (1) і внутрішній шар (4), які з'єднані клеєм (3), що покриває першу частину внутрішнього шару. Об'єднання внутрішнього і зовнішнього шарів утворює закритий фіксований і/або ізольований регіон (2) між зовнішнім шаром лицьової сторони внутрішнього шару і внутрішнім шаром лицьової сторони зовнішнього шару. Як показано далі на Фіг.1Б, внутрішній і зовнішній шари з'єднані переважно таким чином, що утворюють герметичний просвіт між двома шарами. Як показано на Фіг.1Б, просвіт переважно закривається клапаном (6), що містить клей (3) нанесений, принаймні, на частину клапану, що використовується для закривання просвіту. Фіг.1В і 1Г показують багато-субстратний буклет аналогічний одиначному субстрату системи утилізації ПТВ показаній на Фіг.1А і 1Б, відповідно.

Якщо присутній тільки один субстрат на який нанесений клей, він переважно може бути гнучким, для того щоб бути здатним згинатись на самого себе для того щоб герметизувати і ізолювати ПТВ

розташований в ньому. Альтернативно, якщо присутній тільки один субстрат на який нанесений клей, може бути присутній другий додатковий субстрат, де другий субстрат переважно повинен бути здатен незворотно прилипати до, принаймні, одного покритого клеєм субстрату. В цьому альтернативному втіленні, при бажанні, субстрат покритий клеєм і другий додатковий субстрат можуть бути гнучкими або жорсткими.

В деяких втіленнях, субстрат або субстрати можуть бути достатньо жорсткими для надання субстрату здатності згинатись на самого себе без пошкодження або розтріскування субстрату. У відповідності з цими втіленнями система вивільнення може містити один або більшу кількість жорстких субстратів, які можуть бути або плоскими, або неплоскими. Як показано на Фіг.14А і 14Б, непласкі субстрати переважно можуть мати конфігурацію і розмір, що забезпечує заглиблення 50 на лиці для розташування в ньому ПТВ. В залежності від товщини субстрату і глибини заглиблення, лицьова сторона субстрату, яка є протилежною до заглиблення може бути або плоскою, або непласкою. Як показано на втіленні показано на Фіг.14А, субстрат може мати заглиблення на лицьовій стороні і відповідно рельєфну поверхню на протилежній стороні. Переважно, клейове покриття і будь-які необов'язкові присутні компоненти розміщуються, принаймні, в або на субстраті усередині заглиблення, також як і над іншою частиною лицьової сторони субстрату. Крім того, можуть забезпечуватись два субстрати, які мають заглиблення. При використанні, ПТВ може розташовуватись, по суті, в заглибленні першого субстрату і другий субстрат може приєднуватись і розташовуватись у контакт з першим субстратом, так що заглиблення другого субстрату є, по суті, вирівняним над ПТВ і ПТВ, першого субстрату і другого субстрату є незворотно склесними разом. Заглиблення 50 може мати глибину, яка менше ніж, еквівалентна або більше ніж товщина ПТВ. Переважно, якщо присутній один субстрат, товщина заглиблення є майже еквівалентною або більше ніж товщина ПТВ. Якщо присутні два субстрати, або один або обидва можуть мати заглиблення. В таких втіленнях, загальна глибина заглиблення або заглиблень може бути меншою ніж, еквівалентною або більшою ніж товщина ПТВ, переважно приблизно еквівалентна товщині ПТВ.

В деяких втіленнях, субстрати можуть додатково містити один або більшу кількість виступаючих елементів, які є достатньо жорсткими і/або гострими, для того щоб проникати в ПТВ, який в ньому розташований. Такі втілення є особливо переважними для проколювання резервуару ПТВ резервуарного типу для того щоб дозволити активному агенту покинути резервуар більш легко і взаємодіяти з субстратом, клеєм і будь-якими іншими необов'язковими компонентами, які присутні.

Фіг.3 розриває альтернативне втілення представленого винаходу. Продуктом є система утилізації ПТВ, що має один або більшу кількість ініціаторів (і, необов'язково, співініціаторів), мономерів (і, необов'язково, співмономерів),

поперечнозшиваючих агентів і дезактивуючих агентів (для ПТВ активний компонент(и)) розташованих в герметичному нерухомому і/або герметичному регіоні системи утилізації ПТВ. Специфічно, система утилізації ПТВ згідно з винаходом включає клеєвий шар (що, необов'язково, містить один або більшу кількість додаткових компонентів) (41), що має сторону доставки і протилежний бік. Продукт також включає зовнішній шар (43), що має клейовий шар на лицьовому боці і протилежному боці, де клейовий шар є з'єднаним із зовнішнім шаром утворюючи нерухомий і/або герметичний регіон (44) між протилежними сторонами клейового шару і клейовим шаром лицьової сторони зовнішнього шару. Переважно, кожен з шарів системи утилізації ПТВ винаходу є стійким до розриву.

Фіг.4 ілюструє додаткове втілення системи утилізації ПТВ винаходу, що має сторону доставки і протилежний бік і, необов'язково, клей (61) нанесений по периметру сторони доставки. Сторона доставки містить перший (62) і другий (63) регіони, які можуть, необов'язково, бути відокремлені один від одного мембраною або непроникним бар'єром (64). Або перший регіон або другий регіон, або обидва мають, принаймні, один з згаданих вище компонентів розташованих тут. Переважно, якщо перший і другий регіони містять, принаймні, один із згаданих вище компонентів, тоді компонент(и) присутні не цілком в тому ж самому регіоні. Система утилізації ПТВ, необов'язково, також включає видаляємий шар покритий клеєм і видаляємий шар є, необов'язково, легкоз'ємним.

Субстрат(и), що включені в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно можуть включати, але не обмежуються, жорсткі, стійкі до розриву (спів)полімери і/або (спів)полімерні композити. Субстратні (спів)полімери можуть бути аморфними або можуть переважно бути орієнтованими наступним чином, але не обмежуються, моноорієнтованими, діорієнтованими, мультиорієнтованими, планарними, ланцюгоскладеними кристалічними, ланцюговитянутими кристалічними, ланцюговитянутими некристалічними, рідко-кристалічними, фібрілярними, ламелярними, сферолітовими або їм подібними або будь-якою їх комбінацією. Прикладами субстратів для використання в системі контролю ПТВ згідно з винаходом є, але не обмежуються: поліестери, наприклад, полі(етилентерефталат), полі(бутилентерефталат), співполімери полі(естер-етер), співполімери полі(естер-амід) або їм подібні; полікарбонати; поліуретани, наприклад, полі(естер-уретан)и, полі(етер-уретан)и, полі(етер-уретан-сечовина)и, полі(естер-сечовина)и, полі(естер-сечовина)и, полі(силоксан-уретан)и, полі(карбонат-уретан)и або їм подібні; полі(мет)акрилати, наприклад, полі(метил метакрилат), співполімери етилен-(мет)акрилат, частково нейтралізовані металами солі полі(мет)акрилових кислот, частково алфатично-вуглеводнево-омилені полі(мет)акрилові кислоти або їм подібні; полі(мет)акрилові кислоти;

полі(вінілацетат)и, такі як співполімери етилен-вінілацетат; поліаміди, наприклад, нейлон, арамідні волокна, такі як Кевлар®, співполімери полі(естер-амід), співполімери полі(етер-амід) або їм подібні; поліетери, наприклад, полі(етер-етер-кетон)и, полі(етер-кетон-кетон)и, співполімери полі(етер-естер), співполімери полі(етер-амід) або їм подібні; полііміди; карбоволоконні композити; полімер-керамічні композити; полімер-метал(сплави) композити; ці полімери описуються в [патентах US 4,588,580, 5,573,778 або 5,750,134, опис кожного з яких включений сюди як посилання]; або їм подібні; або їх співполімери; або їх комбінація.

Особливо, що стосується наявності одного або більшої кількості жорстких субстратів, субстрат може включати будь-який полімер або полімерний композит. Що має достатню товщину і жорсткість для забезпечення субстрату, що складається, без пошкодження або розтріскування субстрату. На додаток до згаданих вище полімерів і полімерних композитів перелічених вище, такі жорсткі субстрати можуть включати будь-яке скловолоконні, металеві і/або керамічні і/або композити, що містять один або більшу кількість таких компонентів з будь-яким полімером. Наприклад, такими жорсткими субстратами можуть бути метали, такі як алюміній, титан, сталь, нержавіюча сталь, також як металічні/керамічні композити, що містять такі метали.

В той час як товщина субстрат(ів) не є особливо обов'язковою, гнучкі субстрати є переважно тоншими ніж жорсткі субстрати. Крім того, бажана товщина субстрат(ів) залежить від, *inter alia*, його(їх) відносних граничних властивостей попереджувати, інгібувати або зменшувати неправильного використання або зловживання, наприклад, агоністом опію (тобто, для кращого перепону матеріалу субстрату, наприклад, для можливого екстрагування розчинниками, необхідною є менша товщина). Наприклад, гнучкі субстрати можуть переважно мати товщину від приблизно 0,0005 дюймів (13цм) до приблизно 0,01 дюймів (250цм), переважно від приблизно 0,001 дюймів (25цм) до приблизно 0,005 дюймів (130цм), в той час як жорсткі субстрати є переважно товстішими, ніж приблизно 0,005 дюймів (130цм), переважно мають товщину від приблизно 0,01 дюймів (250цм) до приблизно 1 дюйму (25мм).

В той час як довжина і ширина субстрату(ів) не є особливо важливими, субстрати (і особливо частина субстратів покрита клеєм, якщо менша ніж покритий цілий субстрат), мають площину лицьової поверхні, яка відповідає розташованій ПТВ, і є переважною для багатосубстратних систем контролю ПТВ буклетного типу згідно з винаходом, в той час тільки необхідно, щоб субстрати (і особливо частина субстрату(ів) покриті клеєм, якщо менше цілого покритого субстрату) мали площину перекривання достатню для відокремлення або містили ПТВ або активний компонент(и) для запобігання неправильного використання або зловживання. Тобто, бажана довжина і ширина субстрату(ів) (і особливо частини субстрату(ів) покритих клеєм, якщо менше

ніж цілий покритий субстрат) може залежати від, *inter alia*, відносної незворотності приклеювання до ПТВ і/або здатності відокремлювати або ізолювати ПТВ, або його активний компонент(и), для попередження, інгібування або зменшення неправильного використання або зловживання, наприклад, агоністом опію (тобто, краще зв'язувати покритий клеєм субстрат з ПТВ і/або слугувати кращим бар'єром склеєної комбінації субстрат-ПТВ, наприклад, від екстрагування розчинниками, менш довгого і/або широкого субстрат(ів), або особливо частини субстрат(ів) покритих клеєм, якщо необхідний менше ніж цілий покритий субстрат). В одному з втілень, площа перекривання лицьової сторони субстрату (і особливо частини субстрату покритої клеєм, якщо менше ніж цілий покритий субстрат) є не більше ніж на 10% більшою, ніж ПТВ до якого він приклеюється, альтернативно, не більше ніж на приблизно 5% більшою, ніж ПТВ, наприклад, приблизно таким же самим як і ПТВ.

Субстрат може містити прийнятну інструкцію для користувача стосовно використання. Також, субстрат може бути кольоровим, таким як червоним, що контрастує з кольором типових ПТВ.

Клейове покриття на субстрат(ах) в системі контролю ПТВ згідно з винаходом може переважно бути подібним або ідентичним тим, що були перераховані для використання в ПТВ, як описано раніше. Крім того або альтернативно, клейове покриття на субстрат(ах) може включати, але не обмежується, епоксиди, полііміди, поліаміди, силікони, акрили, полімери, що включають повторювані ланцюги. Які мають заміщені або незаміщені фенольні замісники, або їм подібні, або співполімерами або їх комбінацією. Особливо переважним клеєм, що може бути використаний для нанесення на субстрат(и) є, але не обмежується, клеї на основі епоксидів, такі як ті, що одержують від Dugrower, і клеї, що склеюють при навантаженні, такі як клеї на основі акрилу 387-2051 і 387-3054, які доступні від National Starch і клеї на основі силікону 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4402, 7-4502 і 7-4602, які доступні від Dow Silicones. Без зв'язку з теорією, принаймні зрозуміло, що клеї на основі силікону мають перевагу, яка обумовлена ізолюванням активного компоненту(ів) ПТВ які приклеюються на нежорсткі субстрати, що таким чином попереджає, інгібує або зменшує його(їх) неправильне використання або зловживання, принаймні, порівняно з іншими клеями на основі резин, наприклад, таких що [описані в патент US 5,804,215]. Крім того, зрозуміло, що клеї на основі акрилу також можуть бути переважними.

Хоча товщина шару клею не є особливо важливою, переважно товщина є достатньою для, по суті, приклеювання субстрату на яке нанесене клейове покриття до розташованого ПТВ і самого себе, до не покритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату, або до другого субстрату, коли він присутній. Наприклад, клейове покриття переважно може мати товщину від приблизно 0,0005 дюймів (13μm) до приблизно 0,1 дюймів (2,5mm), переважно від приблизно 0,001 дюймів (25μm) до приблизно 0,01 дюймів (250μm), більш

переважно від приблизно 0,002 дюймів (50μm) до приблизно 0,004 дюйму (100μm). В переважному втіленні, товщина клейового покриття є достатньою для, по суті, ізолювання ПТВ в межах його площин(и) фіксації і ізоляції і до, по суті, незворотного приклеювання субстрату покритого клеєм до себе, до частини, що не містить покриття, принаймні, одного субстрату або до другого субстрату, коли такий присутній.

Необов'язково, але переважно, система утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно може містити клейову підкладку, таку як видалюючий захисний шар або шар, який наноситься на видалюючий захисний шар шляхом нанесення видалюючого покриття розташованого на клейовому покритті субстрату, так що підкладка може легко видалитись з клейового покриття, наприклад, віддиранням, коли це бажано, щоб клейовий шар, по суті, приклеювався до ПТВ, до самого себе, до непокритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату, і/або до другого субстрату, коли такий присутній.

В іншому переважному втіленні, система утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно може містити ряд субстратів, які мають шар клейового покриття, на якому переважно наноситься видалююча клейова підкладка, або видалююче покриття, так що воно може легко видалитись з клейового покриття, наприклад, віддиранням, коли це бажано, щоб клейовий шар, по суті, приклеювався до ПТВ, до самого себе, до непокритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату, і/або до другого субстрату, коли такий присутній. Ці мультисубстрати переважно можуть приліплюватись, фіксувати, ізолювати і/або попереджати, інгібувати або зменшувати неправильне використання або зловживання одним або більшою кількістю ПТВ.

В іншому переважному втіленні, система утилізації ПТВ згідно з винаходом містить ряд субстратів на кожен з яких нанесене покриття, і які, необов'язково, також містять ряд клейових видалюючих підкладок і кожна розташована на одному "з клейових покриттів субстратів, і де субстрати зв'язані разом з утворенням блоку. Це втілення показано на Фіг.11. Окремі листки, наприклад, (72) і (74), може містити систему утилізації ПТВ, зв'язані з утворенням буклету (70). Як обговорювалось більш детально вище, кожен окремий листок має, принаймні, один субстрат покритий клеєм, наприклад, (76), листок, необов'язково, містить наступний компонент(и): мономер і, необов'язково, принаймні, один співмономер; ініціатор і, необов'язково, принаймні, один співініціатор; принаймні, один поперечнозшиваючий агент; принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опію, наприклад, антагоніст опію; і їх суміш. У втіленні показаному на Фіг.11, клейозахисна підкладка, така як видалюючий захисний шар (78), що показаний на фігурі видалюється з кожного листка і вивільнює перед використанням і листок звільняє, принаймні, один ПТВ. Буклет, ту має обкладки (80) і (82), відокремлюється прийнятним чином, коли використовується, наприклад, кожен листок використовується для вивільнення ПТВ. При

бажанні, прийнятний текст, що забезпечує інструкції вивільнення ПТВ, може бути нанесений на систему вивільнення, таку як субстрат видалюємого шару.

В іншому переважному втіленні, система утилізації ПТВ згідно з винаходом містить ряд складених у двоє субстратів на кожен з яких нанесено клей, і які необов'язково також містять ряд клейових підкладінок, кожна з яких при видаленні вивільнює одне клейове покриття на одному з субстратів, і де субстрати зв'язані разом з утворенням блокноту. Це втілення показано на Фіг.12А. Окремі складені у двоє листки, тільки один з яких (92) показаний для наочності, кожен містить систему утилізації ПТВ, зв'язані з утворенням блокноту (90). Як обговорювалось більш детально вище, кожний окремий складений у двоє листок має, принаймні, один субстрат покритий клеєм, листок, необов'язково, містить наступний компонент(и): мономер і, необов'язково, принаймні, один співмономер; ініціатор і, необов'язково, принаймні, один співініціатор; принаймні, один поперечнозшиваючий агент; принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опію, і їх суміші.

Блокнот з рядом складених у двоє систем контролю ПТВ використовується для утилізації ПТВ розкривається далі. Фіг.12Б ілюструє видалення частини клейозахисної підкладінки, такий як вивільнюючий захисний шар (94) показаний на фігурі, з листа, так що, принаймні, один ПТВ, наприклад, використаний ПТВ видалюється з пацієнта, може бути приклеєний до розкритого клейового покриття (96) листка. Переважно, клейова поверхня ПТВ контактує з клейовим покриттям листка. Відокремлення вивільнюючого захисного шару прийнятно проводять після його видалення. Фіг.12В ілюструє ПТВ (98) в місці на клеєм листка і видалення іншої частини клейозахисної підкладінки, такої як вивільнюючий захисний шар (100) показана на фігурі, з листка. Відокремлення вивільнюючого захисного шару прийнятно проводять після його видалення. Фіг.12Г ілюструє частину складеного у двоє листка з відкритим клеєм (102) є складеним на ПТВ, так що, по суті, ізолює ПТВ. Блокнот утилізується прийнятним чином, коли використовується, наприклад, кожен листок був використаний для контролю ПТВ. Цей стиль системи утилізації легко адаптується до інтегрування в переважні існуючі упакування, в той же час задовольняючи потребу зменшення потенційного зловживання. При бажанні, прийнятний текст, що забезпечує інструкції вивільнення ПТВ, може бути нанесений на систему вивільнення, таку як субстрат або видалюємий шар.

Як показано на Фіг.13, в деяких втіленнях, представлений винахід включає набір, що містить коробку 52 для розміщення одного або більшої кількості пластирів і системи утилізації ПТВ у формі буклету 54, що містить декілька субстратів 56.

В наступному втіленні, система утилізації ПТВ згідно з винаходом має одну або більшу кількість властивостей: по суті, непроникна для розчинника;

по суті, не розбухає від розчинника; по суті, стійка до розриву; по суті, стійка до розрізання; по суті, герметична, що стосується площин(и) іммобілізованої і ізолюваної ПТВ, що її вміщує, один ПТВ вміщується в ній; по суті, незворотно приклеюється, покритий клеєм субстрат, по суті, приклеюється до самого себе, до непокритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату, наприклад, шляхом складання, або до другого субстрату, коли такий присутній; по суті, перешкоджає екстракції активного агенту, наприклад, агоністу опію, що міститься в ПТВ; або їм подібних; або будь-яку їх комбінацію.

Необов'язково, але переважно, система утилізації ПТВ згідно з винаходом включає один або більше (альтернативно, два або більше) наступних компонентів: мономер (і, необов'язково, співмономер) для полімеризації; ініціатор (і, необов'язково, співініціатори) для ініціації полімеризації, переважно використовуючи енергію активації, наприклад, таку як ультрафіолет, УФ-ВИД або видиме світло і/або термальну енергію (або інфрачервоне випромінювання); принаймні, один поперечнозшиваючий агент для поперечного зшивання (спів)полімеру, принаймні, один агент, дезактивує агоніст опію, такий як антагоніст опію, для протидії, інгібування, зменшення або припинення ейфорійної дії агоністу(ів) опію, що містяться в ПТВ, у випадку спроби неправильного використання або зловживання агоністом(и) опію, що містяться в ПТВ або для компенсації агоністу опію відсутнього через дезактивацію, біодоступність, фізичну недоступність, втрату привабливості активного агенту до зловживання, або їм подібні, або їх комбінація; принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опію, для хімічної зміни, деградації і/або дезактивації агоністу(ів) опію, що міститься в ПТВ, для того щоб, в випадку неправильного використання або зловживання, ейфорійна дія агоністу(ів) опію, що міститься в ПТВ, ставала, принаймні, тимчасовою (і переважно незмінною, в їх змінній, деградованій і/або деактивованій формі) інгібується, зменшується або припиняється *in vivo*; або їм подібні; або їх комбінація. В одному з втілень, система утилізації ПТВ згідно з винаходом може включати не-μ-опію дезактивуючий агент.

Якщо присутні, ці необов'язкові компоненти переважно можуть бути включені в і/або на будь-яку частину системи утилізації ПТВ згідно з винаходом, так що ці необов'язкові компоненти можуть вступати у взаємодію ПТВ, компоненти ПТВ містяться в системі утилізації ПТВ згідно з винаходом. В іншому переважному втіленні, ці необов'язкові компоненти є розчинними або диспергованими в клейовому покритті на, принаймні, одному субстраті. Крім того або альтернативно, ці необов'язкові компоненти можуть бути присутні в і/або на другому субстраті, коли присутній.

В одному з втілень, принаймні, один з необов'язкових компонентів присутніх в першому регіоні клейового покриття на, принаймні, одному субстраті і/або на другому субстраті, коли присутній, хоча принаймні, один інший необов'язковий компонент є присутнім в другому

регіоні клейового покриття на, принаймні, одному субстраті і/або на другому субстраті, коли присутній. В іншому втіленні, всі необов'язкові компоненти, що присутні є розташованими в тому ж самому регіоні клейового покриття на, принаймні, одному субстраті і/або на другому субстраті, коли присутній.

Мономер і/або співмономер(и), якщо присутній, що може бути включений в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно може включати будь-який мономер і/або співмономер(и), що можуть використовуватись для виготовлення, наприклад, клейового (покриття) шару системи утилізації ПТВ і/або ПТВ, матеріалу мембрани ПТВ, що контролює швидкість, матеріалу, принаймні, одного з субстратів, або їм подібного, або їх суміші або співполімеру. Прикладами мономерів/співмономерів є, але не обмежується, діізоціанати, діоли, дикислоти (переважно карбонові), діестери, діаміни, епоксиди, діепоксиди, ціаноакрилати, (мет)акрилова кислота, солі моновалентних металів (мет)акрилату, органічні (мет)акрилати, вінілацетат, попередники полівінілового спирту), мономері/олігомери целюлози (наприклад, ацетат целюлози, пропіонат целюлози, бутират целюлози, ацетат-пропіонат целюлози, ацетат-бутират целюлози, пропіонат-бутират целюлози, нітрат целюлози, метилцелюлоза, етилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиетилцелюлоза, солі целюлози і їх комбінації або співполімери, які можуть, необов'язково, бути модифіковані деяким чином, такі як частково або повністю естерифіковані, частково або повністю нітровані, частково або повністю відновлені, частково або повністю етерифіковані, частково або повністю підкислені, частково або повністю кислотонейтралізовані або їм подібні, або їх комбінації), стабільні при кімнатній температурі α -олефіни, силіконвмісні мономері (наприклад, органосилани, силоксани або їм подібні, або їх комбінація), фосфазени або їм подібні, або будь-яка їх комбінація.

Ініціатор і/або співініціатор(и), якщо присутній, що може бути включений в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом переважно може включати будь-які ініціатори/співініціатори відомі в цій галузі для ініціювання (спів)полімеризації мономеру (і/або співмономер(ів)) присутніх в системі контролю ПТВ згідно з винаходом і переважно специфічно вибирають для використання з певним мономером/співмономером(ами). Середній спеціаліст в цій галузі здатен зробити такий специфічний вибір через обмеження певного експерименту, якщо це необхідно. Прикладами ініціаторів/співініціаторів є, але не обмежується, моноаміни (наприклад, для ініціювання епоксидів), сполуки, що утворюють вільні радикали (наприклад, пероксиди, біс-азосполуки або їм подібні, такі як для ініціювання α -олефінів; (мет)акрилової кислоти або її солей з металами; органічних (мет)акрилатів; або їм подібних), особливо такі сполуки, що є УФ-, фото- або термічно активуємими, або їм подібні, або будь-яка їх комбінація.

Барато типів ініціаторів вільно-радикальної полімеризації придатні для ініціювання поперечного зшивання, наприклад, азо і діазосполуки, такі як азо-біс-ізобутиронітрил ("AIBN"), органічні пероксиди, гідропероксиди, персульфати і гідроперсульфати, такі як бензоїлпероксид, неорганічні пероксиди і персульфати, такі як пероксид-редокс системи, вуглецево-вуглецеві ініціатори, такі як гексанзаміщені етани і фотоініціатори; ряд прикладів яких відомих з літератури. [Дивіться Sanchez et al., "Initiators (Free-Radical)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol.14, pp.431-460, опис якого включений сюди як посилання.] Придатні аніонні ініціатори для ініціювання поперечного зшивання відомі з літератури і включають аніони ароматичних радикалів, такі як нафталін натрію; алкіллітєві сполуки, такі як т-бутиллітій; карбаніони флуоренілу; 1,1-дифенілметилкарбаніони; куміл калію; і сполуки [описані Quirk et al., "Initiators (Anionic)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol.14, pp.461-476], опис якого включений сюди як посилання. Придатні катіонні ініціатори для ініціювання поперечного зшивання також відомі з літератури і включають протонні кислоти, системи донор катіону (ініціатор)/кислота Фріделя-Крафтса (співініціатор), стабільні катіонні солі і сполуки [описані Faust, "Initiators (Cationic)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol.14, pp.476-482], опис якого включений сюди як посилання.

Вільно-радикальний, аніонний або катіонний ініціатор може піддаватись розкладенню за допомогою будь-якого відомого засобу, наприклад, термічно або фотолітично, коли існує потреба в ініціюванні полімеризації і/або поперечному зшиванні. Зокрема, фотоініціатори, такі як ті що [описані в McGinniss, "Radiation Curing" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1996, Vol.20, pp.848-850], опис якого включений сюди як посилання, є добре відомими в цій галузі для ініціювання поперечного зшивання.

Наприклад, сполуками, що утворюють вільні радикали, можуть бути, але не обмежується будь-яким чином, дикумілпероксид [наприклад, комерційно доступний як PEROXIMON DC 400KEP® від Elf Atochem N.A., і як ESPERAL 115RG® від Witco]; 1,1-ди(т-бутилперокси)-3,3,5-триметилциклогексан [наприклад, комерційно доступний як VAROX 231 XL® від R.T. Vanderbilt, і як LUPERCO 231KE® від Elf Atochem N.A.]; α , α' -біс(т-бутилперокси)-діізопропілбензол [наприклад, комерційно доступний як RETILOX F40KEP® від Elf Atochem N.A.]; 2,5-диметил-2,5-ди(т-бутилперокси)гексан [наприклад, комерційно доступний як VAROX DBPH-50® від R. T. Vanderbilt, і як LUPERCO 101-XL® від Elf Atochem N.A.]; ди(т-бутил)пероксид (наприклад, комерційно доступний від Witco); 2,5-диметил-2,5-ди-(трет-бутилперокси)-3-гексин; трет-бутилкумілпероксид; н-бутил-(4,4-ди-трет-бутилперокси)валерат; трет-аміл пероксибензоат; 4,4-азобіс-(4-

ціановалеріанова кислота); 1,1'-азобіс-(циклогексанкарбонітрил); 2,2'-азобіс-ізобутиронітрил; бензоїлпероксид; 2,2-біс-(трет-бутилперокси)бутан; 1,1-біс-(трет-бутилперокси)-циклогексан; 2,5-біс-(трет-бутилперокси)-2,5-диметилгексан; біс-[1-(трет-бутилперокси)-і-метилетил]бензол; трет-бутил гідропероксид; трет-бутил перацетат; трет-бутилпероксиізопропілкарбонат; трет-бутилпероксид; трет-бутилпероксибензоат; куменгідропероксид; циклогексанонгідропероксид; лауроїлгідропероксид; стеароїлгідропероксид; 2,4-пентандіонпероксид; пероцтова кислота або їм подібні; або будь-яка їх комбінація.

Звичайно, полімеризацію і/або поперечне зшивання також можна проводити використовуючи джерела високоенергійної іонізуючої радіації. Наприклад, поперечне зшивання можна ініціювати шляхом витримування комбінації полімеру(ів) і мономеру(ів), особливо мономеру(ів) з середньою функціональністю більше ніж 2, в промені електронів, ультрафіолетовому випромінюванні, зазвичай в присутності фотоініціатору і джерелах високоенергійної іонізуючої радіації, таких як γ -радіація від джерела ^{60}Co або ^{137}Cs , α -часточок, β -часточок, швидких нейтронів і рентгенівського випромінювання. Кожна з цих методик може викликати утворення вільних радикалів і/або іонів, що, в свою чергу, ініціюють полімеризацію і/або поперечне зшивання. [Дивіться Sanchez et al., "Initiators (Free-Radical)," at 454-457; Sheppard et al., "Initiators," in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1981, Vol.13, pp.367-370, опис якого включений сюди як посилання].

Принаймні, три наступні способи радіаційного поперечного зшивання або привитої співолімеризації добре відомі в цій галузі: (1) "пред-ірадіаційний" метод, в якому полімер опромінюють перед взаємодією з мономером(ами), (2) метод "спільного опромінення", в якому полімер і мономер(и) знаходяться в контакті під час опромінення, і (3) "пероксидний" метод, в якому полімер опромінюють в присутності повітря або кисню перед взаємодією з мономер(ами). [Дивіться Stannett et al., "Polymerization by High-Energy Radiation" in Comprehensive polymer Science, Pergamon Press, Oxford, 1989, Vol.4, Eastmond et al., Eds., p.327-334, опис якого включений сюди як посилання].

Таким чином, вільно-радикальне ініціювання є засобом для поперечного зшивання і/або полімеризації, яке може відбуватись завдяки термальній і/або фотолітичній дисоціації, і може бути ініціатором, що вибирають з групи, яка містить азосполуки, діазосполуки, органічні перокси, органічні гідроперокси, органічні персульфати, органічні гідроперсульфати, неорганічні перокси, неорганічні персульфати, пероксид-відновні системи, вуглець-вуглецеві ініціатори, фотоініціатори і їх суміші.

Поперечно-зшиваючий агент(и), якщо присутній, що може бути включений в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом може переважно включати будь-який поперечно-зшиваючий агент

відомий в цій галузі для хімічного або фізичного поперечного-зшивання присутнього мономеру (і/або співмономеру(ів)), або олігомерів і/або (спів)полімерів, що надалі утворюється, в системі контролю ПТВ згідно з винаходом і переважно вибирають для кожного окремого (спів)мономерів/олігомерів/(спів)полімерів.

Середній спеціаліст в цій галузі повинен бути здатен зробити такий вибір через обмеження певного експерименту, якщо це необхідно.

Поперечно-зшиваючі агенти, переважно, мають або (а) функціональну групу(и) здатну реагувати з багатьма функціональними групами на або що висять на вже одержаному олігомері або (спів)полімері або (б) полімеризувальні групу(и) здатні взаємодіяти з багатьма кінцями ланцюгів олігомерів, що ростуть, або (спів)полімерів, таким чином утворюючи поперечні зв'язки між ланцюгами олігомерів або (спів)полімерів. прикладами поперечно-зшиваючих агентів є, але не обмежується, сполуки, що мають, в середньому, один або більшу кількість наступних груп: більше ніж дві ізоціанатні функціональні групи, більше ніж дві гідроксильні функціональні групи, більше ніж дві естерні функціональні групи (наприклад, для реакцій транс- або інтер-естерифікації), більше ніж дві (переважно карбоксильні) кислотні функціональні групи, більше ніж дві амінофункціональні групи (тобто, які мають, принаймні, один реакційний сайт), одну або більше епоксидних функціональних груп, більше ніж одну полімеризувальну ненасичену групу, більше ніж дві сольові карбоксилатні групи моновалентного металу або їм подібні, або більше ніж дві комбінації функціональних груп згаданих вище.

Поперечно-зшиваючі агенти також можуть взаємодіяти з раніше нереакційноздатними сайтами на вже сформованому олігомері або (спів)полімері для його активування. Потім, такий активний сайт може сам по собі взаємодіяти з реакційним або раніше нереакційним сайтом на іншому вже сформованому олігомері або (спів)полімері. Альтернативно, реактивний сайт може взаємодіяти з іншими сполуками присутніми в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, наприклад, такими як мономери/спів мономери згадані вище, що в кінці кінців взаємодіють з реакційним або раніше нереакційним сайтом на іншому вже сформованому олігомері або (спів)полімері.

Принаймні, один агент, що дезактивує активний агент, який може бути включений в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом. Наприклад, будь-який агент, що дезактивує агоніст опіоїду, відомий в цій галузі для хімічної зміни, деградації і/або дезактивації агоністу(ів) опіоїду, що містяться в ПТВ, для того щоб, у випадку неправильного використання або зловживання, ейфорійний ефект агоністу(ів) опіоїду, що міститься в ПТВ був, принаймні, тимчасово (і переважно постійно, і його змінений, деградований і/або деактивованій формі) інгібованим, зменшеним або припинений in vivo, може бути включений. Агент, що дезактивує агоніст опіоїду, якщо присутній, переважно специфічно вибирають

для використання з окремим агоністом(ами) опію, що містяться в ПТВ, хоча деякі агенти, що дезактивують агоніст опію, викликають хімічну зміну, деградацію і/або дезактивацію багатьох звичайних агоністів опію. Середній спеціаліст в цій галузі буде здатен зробити такий специфічний вибір через обмеження певного експерименту, якщо це необхідно.

Іншими прикладами агентів, що дезактивують активний агент, є, але не обмежується, сильні окисники і сильнореакційні сполуки, що утворюють вільні радикали, наприклад, такі як пероксид, перкислота, пер(оксид металу), пер(оксид неметалу) і азосполуки згадані як ініціатори (і/або співініціатори) вище, або їх комбінація. Крім того або альтернативно, дезактивуючими агентами є, але не обмежується, пероксид водню; пер(оксиди неметалів), кислоти, такі як періодна кислота; або їм подібні; або їх комбінація.

Іншим прикладом агенту, що дезактивує активний агент, який може бути включений є агент, що дезактивує активний агент, такий як антагоніст опію. Принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опію, який може бути включений в систему утилізації ПТВ згідно з винаходом може переважно включати будь-який агент, що дезактивує агоніст опію, відомий в цій галузі, такий як будь-який антагоніст опію, для нейтралізації, інгібування, зменшення або припинення ейфорійної дії in vivo агоністу(ів) опію, що містяться в ПТВ, у випадку спроби неправильного використання або зловживання агоністом(ами) опію, що містяться в ПТВ. Агент, що дезактивує агоніст опію, якщо присутній, переважно специфічно вибирають для використання з певним агоністом(ами) опію, що містяться в ПТВ, хоча деякі антагоністи опію протидіють ейфорійній дії багатьох звичайних агоністів опію. Середній спеціаліст в цій галузі буде здатен зробити такий специфічний вибір через обмеження певного експерименту, якщо це необхідно.

Агенти, що дезактивують агоністи опію, можуть переважно робити активний агент недоступним через інактивацію, таку як, наприклад, хімічна інактивація або зміна сайту зв'язування рецептору агоністу опію; механічну інактивацію або зміну сайту зв'язування рецептору агоністу опію; біонедоступність; фізичну недоступність; втрату привабливості агоністу опію для зловживання, наприклад, дезактивуючий агент, який створює нестерпну смак або нестерпну реакцію, таку як надзвичайну нудоту або їм подібні; або деякі подібні їм; або будь-яка їх комбінація.

Наприклад, для агоністу опію в трансдермальному пластрі або іншому пристрої вивільнення для контролювання шляхом встановлення його в представлену систему утилізації ПТВ, дезактивуючий агент може бути хімічним або денатуруючим агентом. Що повинен змінювати залишкові молекули опію в дозованій формі і робити їх неактивними. Дезактивуючий агент може альтернативно або додатково бути опіюним рецептором, що повинен зв'язувати залишковий опію в нерозчинний комплекс ліганд-

рецептор. Дезактивуючий агент може альтернативно або додатково бути антагоністом опіюного рецептору, переважно з більшою специфічністю і/або спорідненістю до рецептору, ніж опію, який повинен бути ізольований або виділений із залишковим опіюм попереджаючи неправильне використання/зловживання і конкуруючи із залишковим опіюм для опіюного рецептору, таким чином ліквідує неправильне використання/зловживання опіюм. Це повинно компенсуватись залишковим опіюм марним in vivo. Дезактивуючий агент може альтернативно або додатково фізично ізольоватись залишковим агоністом опію, наприклад, в непроникній мікросфері або в постійно зв'язаній матриці. Аналогічно, дезактивуючий агент може альтернативно або додатково бути не-опіюм з шкідливими або дисфорічними властивостями, якщо абсорбується, що можливо при неправильному використанні/зловживанні.

Прикладами дезактивуючих агентів є, але не обмежується, μ -опіюний рецептор щурів і людини; опію-нейтралізуючі антитіла; опіюні/наркотичні антагоністи, такі як налоксон, натлтрексон, налмефен, циклазацин, циклазацин, налорфін, налбуфін, левалорфан, буторфанол, пентазацин або їм подібні, або їх комбінація; дисфорічні або подразнюючі агенти, такі як скополамін, кетамін, атропін, гірчична олія або їм подібні, або їх комбінація; або їм подібні; або будь-які їх комбінації.

В одному з втілень, системи утилізації ПТВ можуть включати не- μ -опіюний дезактивуючий агент, який може включати, але не обмежується, κ -опіюним рецептором щура і людини; δ -опіюний рецептор щура і людини; налтриндол; норбіналторфамін; J-113397 [(тобто, як описується Ozaki et al. (2000) Eur. J. Pharmacol., 402:45); JTC-801 (тобто, як описується Yamada et al. (2002) Br. J. Pharmacol., 135:323); [Nphe1,Arg14,Lys15]ноцицептин-NH₂ (як описується Calo et al. (2002) Br. J. Pharmacol., 136:303)]; і їх комбінації. Інші придатні не- μ -опіюні дезактивуючі агенти повинні бути відомі середньому спеціалісту в цій галузі.

Слід відзначити, що деякі компоненти переважно можуть вибиратись для виконання декількох ролей в системах контролю трансдермального вивільнення представленого винаходу. Наприклад, включення перексиду в систему, де пероксид може діяти як дезактивуючий агент для фармацевтичних сполук(и) в ПТВ, такої як агоніст опію, а також діяти як ініціатор і/або співініціатор(и), якщо присутній, для ініціювання (спів)полімеризації мономеру (і/або співмономеру(ів)) присутніх в системі утилізації ПТВ.

Коли присутній в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, загальна кількість присутнього мономеру (включаючи будь-які співмономери) може бути від приблизно 0,01% до приблизно 15%, переважно від приблизно 0,1% до приблизно 10%, альтернативно від приблизно 0,1% до приблизно 5%, вагових кожного на загальну вагу шару в і/або на якому мономер присутній.

Коли присутній в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, загальна кількість присутнього ініціатору (включаючи будь-які співініціатори) може бути від приблизно 0,001% до приблизно 5%, переважно від приблизно 0,01% до приблизно 3%, альтернативно від приблизно 0,1% до приблизно 2%, вагових кожного на загальну вагу шару в і/або на якому ініціатор присутній.

Коли присутній в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, загальна кількість присутнього поперечнозшиваючого агенту може бути від приблизно 0,1% до приблизно 20%, переважно від приблизно 0,5% до приблизно 10%, альтернативно від приблизно 1% до приблизно 5%, вагових кожного на загальну вагу шару в і/або на якому поперечнозшиваючий агент присутній.

Коли присутній в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, загальна кількість присутнього дезактивуючого агенту може бути від приблизно 0,001% до приблизно 25%, переважно від приблизно 0,01% до приблизно 15%, альтернативно від приблизно 0,1% до приблизно 5%, вагових кожного на загальну вагу шару в і/або на якому дезактивуючий агент присутній.

Коли присутній в системі контролю ПТВ згідно з винаходом, загальна кількість присутнього дезактивуючого агенту може бути від приблизно 0,001% до приблизно 15%, переважно від приблизно 0,01% до приблизно 10%, альтернативно від приблизно 0,1% до приблизно 5%, вагових кожного на загальну вагу шару в і/або на якому дезактивуючий агент присутній.

Додатково або альтернативно, деякі аспекти системи утилізації ПТВ згідно з [винаходом, або будь-які їх компоненти, описується в заявці РСТ, що розглядається, №РСТ/US02/12920 визначена в Сполучених Штатах, яка подана 23 квітня 2002, і в попередніх заявках на патент US №60/285,862 і 60/292,601, що подані 23 квітня 2001 і 22 травня 2001, відповідно, і по обом заявлено пріоритет РСТ заявці]. Відповідно, описи РСТ і попередніх заявок згаданих тільки що вище, включені сюди як посилання у всій своїй повноті.

Інший аспект винаходу стосується способу контролювання ПТВ і/або попередження неправильного використання або зловживання компонентом ПТВ (наприклад, агоністом опіюїду). Спосіб включає забезпечення системи утилізації ПТВ згідно з винаходом, що містить, принаймні, один субстрат на який нанесене клейове покриття. Якщо існує тільки один субстрат на який нанесене клейове покриття, він може бути переважно гнучким, для того щоб бути здатним згинатись на самого себе для того щоб фіксувати і ізолювати ПТВ поміщений в нього. Альтернативно, якщо присутній тільки один субстрат на який нанесене клейове покриття, може бути присутній другий додатковий субстрат, де другий субстрат, переважно, здатен незворотно приклеюватись до принаймні, одного покритого клеєм субстрату. В цьому альтернативному втіленні, покритий клеєм субстрат і другий додатковий субстрат може бути гнучким або жорстким, як бажано. Переважно, субстратами і клеями можуть бути такі, що описані раніше.

Необов'язково, але переважно, також забезпечується видаляема клейова підкладка або вивільнює покриття розташоване на клейовому покритті субстрату, так що воно може легко бути видалено з клейового покриття, наприклад, віддиранням, коли бажано, щоб клейовий шар, по суті, приклеївся до самого себе, до непокритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату або до другого субстрату, коли присутній.

Спосіб також включає розташування ПТВ в регіоні клейового покриття і, по суті, покривання або поміщення ПТВ в межах, принаймні, де регіон фіксує і ізолює ПТВ, або шляхом віддирання субстрату, так що клейове покриття, по суті, приклеюється до самого себе або до непокритої клеєм частини принаймні, одного субстрату, або шляхом контактування клейового покриття на субстраті з другим субстратом, так що клейове покриття, по суті, приклеюється до другого субстрату. Додатково або альтернативно, спосіб може також включати, по суті, незворотне приклеювання ПТВ до, принаймні, одного регіону покритого клеєм або, принаймні, одного субстрату, для того щоб зафіксувати і ізолювати ПТВ, і потім сформувати зафіксований і ізолюваний регіон в межах якого може міститись ПТВ.

Необов'язково, але переважно, спосіб також може включати забезпечення одного або більшої кількості наступних компонентів з межах системи утилізації ПТВ згідно з винаходом: мономер (і, необов'язково, співмономер) для полімеризації в (спів)полімер; ініціатор (і, необов'язково, співініціатор) для ініціювання полімеризації (спів)мономерів, переважно через активування використовуючи енергію, наприклад, таку як ультрафіолетове випромінювання, УФ-ВИД або видиме світло і/або термічну енергію (або інфрачервоне опромінення); принаймні, один поперечнозшиваючий агент для поперечного зшивання (спів)полімеру; принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опіюїду, для нейтралізації, інгібування, зменшення або припинення ейфорійної дії агоністу(ів) опіюїду, що міститься в ПТВ, у випадку, спроби неправильного використання або зловживання агоністом(ами) опіюїду, що містяться в ПТВ або для композиції агоністу опіюїду відсутнього через інактивацію, біонедоступність, фізичну недоступність, втрату привабливості активного агенту для зловживача або їм подібні, або їх комбінація, принаймні, один агент, що дезактивує агоніст опіюїду, для хімічної зміни, деградації і/або дезактивації агоністу(ів) опіюїду, що міститься в ПТВ, для того щоб, у випадку неправильного використання або зловживання, ейфорійна дія агоністу(ів) опіюїду, що міститься в ПТВ, принаймні, тимчасово (і, переважно, постійно, в їх змінній, деградованій і/або дезактивованій формі) інгібувалась, зменшувалась або припинялась *in vivo*; або їм подібні; або їх комбінація.

Якщо присутні, ці необов'язкові компоненти можуть переважно бути присутні в і/або на будь-якій частині системи утилізації ПТВ згідно з винаходом, так що ці необов'язкові компоненти можуть вступати в контакт з ПТВ, ПТВ, що

міститься в межах системи утилізації ПТВ згідно з винаходом. В іншому переважному втіленні, ці необов'язкові компоненти розчинені або дисперговані в клейовому покритті на, принаймні, одному субстраті. В іншому переважному втіленні, ці необов'язкові компоненти розчинені або дисперговані в межах, принаймні, одного субстрату. Додатково або альтернативно, ці необов'язкові компоненти можуть розташовуватись в і/або на другому субстраті, коли присутній.

В іншому переважному втіленні, спосіб включає забезпечення ряду субстратів, які мають шар клейового покриття, на якому, переважно, розташована видалюєма клейова підкладка або вивільнюєме покриття, так що, воно може легко видалятись з клейового покриття, наприклад, віддиранням, коли бажано, щоб клейовий шар, по суті, приклеюється до ПТВ, до самого себе, до непокритої клеєм частини, принаймні, одного субстрату і/або до другого субстрату, коли присутній. Ці субстрати можуть переважно приклеюватись для фіксування, ізолювання і/або попередження, інгібування або зменшення неправильного використання або зловживання одним або більшою кількістю ПТВ.

В іншому переважному втіленні, спосіб включає забезпечення системи утилізації ПТВ, що містить ряд субстратів на кожен з яких нанесений клей і які, необов'язково, також містять ряд клейових підкладок, кожна з яких видалюється і розташовані на одному з клейових покриттів субстратів, і коли субстрати зв'язані разом вони утворюють форму буклету. Субстрати в цьому буклеті можуть легко і переважно приклеюватись до кожного з них для фіксування, ізолювання і/або попередження, інгібування або зменшення неправильного використання або зловживання одним або більшою кількістю ПТВ.

Приклади

Наступні приклади призначені для ілюстрації, ніж для обмеження, рамок представленого винаходу.

Приклад 1

В Прикладі 1, пристрій трансдермального вивільнення згідно з Фіг.2Б наповнювали бупренорфіном (BUP). Специфічний BUP ПТВ, що використовувався для Прикладу 1, був аналогічним композиції які продається в Європі фірмою Gruenenthal з Швейцарії під торговою назвою TRANSTEC, але вона містить тільки 20мг дозу BUP (і тому відрізняється площиною поверхні, ніж комерційно доступні ПТВ). BUP ПТВ потім фіксували і ізолювали використовуючи систему утилізації ПТВ згідно з Фіг.1Б. Потім, визначали кількість BUP, що екстрагується з ПТВ (і таким чином потенційно доступна для зловживання), в деяких випадках міститься в системі утилізації ПТВ, шляхом екстрагування використовуючи наступні розчинники: дистильована вода, водопровідна вода, 0,026М водний розчин харчової соди, 5% оцет, ацетон, метанол, етанол, етилацетат або етиловий етер. Екстрагування проводили за наступних умов екстракції: через 5 хвилин, 60 хвилин і 120 хвилин в екстракційному розчиннику при кімнатній температурі, приблизно

при 25°C. Для кожного екстракційного розчиннику, ПТВ був присутній в наступних станах ізоляції: (1) без складання ПТВ субстрату ("відкрите лице"), (2) з субстратом складеним і самосклеєним ("складений"), (3) з субстратом складеним і самосклеєним на себе і потім розрізаним на від приблизно 10 до приблизно 50 шматочків ("складеним і розрізаним"), і, (4) без складання, і в той же час приклеєним ПТВ субстратом до клею системи утилізації ПТВ (пристрій приклеєний клеєм з низу) ("накритий клейкою плівкою").

Система утилізації ПТВ, що використовується, містить плівку полі(етилентерефталат)/полі(етилен-спів-вінілацетат) товщиною приблизно 46μm одержану від 3M Company (#9733) покрити силіконовим самоклеючим клеєм одержаним від Dow Silicones (#7-4302) товщиною приблизно 220μm. Для захисту клею, на нього наносять антиадгезійну плівку товщиною приблизно 74μm одержану від 3M Company (#1022). Антиадгезійну плівку видалюють безпосередньо перед приклеюванням системи утилізації ПТВ до BUP ПТВ.

Кожна з Фіг.5-10 представляє відсоток BUP екстрагованого дистильованою водою, етилацетатом, етанолом, етиловим етером, ацетоном і метанолом, відповідно, з присутньої ПТВ в кожному з представлених вище станів ізоляції. Таблиця 1 нижче, на основі якої побудовані Фіг.5-10, представляє дані для кожного прикладу екстракції.

% бупренорфіну екстрагованого розчинником

Розчинник	5 хвилин				1 год		
	Відкрите лице	Складений	Складений і розрізаний	Накритий клейкою плівкою	Відкрите лице	Складений	Складений і розрізаний
Дистильована вода (pH 6,6)	8,1	0	0	0	19,3	0	0,8
Водопровідна вода (pH 7,4)	7,3	0	0	0	20,9	0	0
0,026 М водний розчин харчової соди (pH 8,2)	1,1	0	0	0	0,9	0	0
5% Оцет (pH 2,4)	5,9	0	0,2	0	18,5	0	1,8
Ацетон	83,4	0,4	1,6	0,3	88,5	5,9	21,7
Метанол	41,9	6,2	4,9	0	83,4	1,5	21,5
Етанол	64,9	0,2	3,4	0	78,3	2,7	16,7
Етилацетат	89,6	0,4	3,0	0,2	96,3	3,5	12,9
Етиловий етер	64,9	1,9	7,2	0,2	100	7,8	29,1

Пророчий Приклад 2

Для пророчого Прикладу 2, пристрій трансдермального вивільнення згідно з Фіг.2Б наповнювали бупренорфіном (BUP), як в Прикладі 1. BUP ПТВ потім фіксували і ізолювали використовуючи систему утилізації ПТВ згідно з Фіг.1Б. Потім, визначали кількість BUP, що

екстрагується з ПТВ (і таким чином доступна для зловживання), в деяких випадках міститься в системі утилізації ПТВ, шляхом екстрагування використовуючи наступні розчинники: дистильована вода, водопровідна вода, 0,026М водний розчин харчової соди, 5% оцет, ацетон, метанол, етанол, етилацетат або етиловий етер. Екстрагування проводили за наступних умов екстракції: через 5 хвилин, 60 хвилин і 120 хвилин в екстракційному розчиннику при кімнатній температурі, приблизно при 25°C, і температурі кипіння (тобто, приблизно при температурі кипіння розчинника, яким екстрагують). Для кожного екстракційного розчинника, ПТВ був присутній в наступних станах ізоляції: (1) без склеювання першого субстрату (тобто, що є вже приклеєним до ПТВ) до другого субстрату (пристрій склеєний клеєм зверху) ("відкрите лице"), (2) з ПТВ заклеєним між першим і другим субстратами ("сендвічований"), (3) з ПТВ заклеєним між першим і другим субстратами і потім порізаним або розламаним на від приблизно 10 до приблизно 50 шматочків ("складений і порізаний"), і (4) без приклеювання першого субстрату (тобто, є вже приклеєним до ПТВ) до другого субстрату (пристрій приклеєний клеєм знизу) ("накритий клейкою плівкою").

Система утилізації ПТВ, що використовується в цьому прикладі, містить плівку полі(етилентерефталат)/полі(етилен-спів-вінілацетат) товщиною приблизно 46μМ одержану від 3M Company (#9733) покриту клеючою сумішшю. Клеюча суміш містить приблизно 95ваг.% клею на основі акрилу, що одержують від Solutia (#2464), в комбінації з приблизно 5ваг.% бензоїлпероксиду (виходячи з вмісту твердих речовин клеючої суміші). Шар клеючої суміші має товщину приблизно 150-350μМ. Для захисту клеючої суміші на неї наносять антиадгезійну полі(етилентерефталатну) плівку товщиною приблизно 50-100μМ одержану від 3M Company (#1022). Антиадгезійну плівку видаляють безпосередньо перед приклеюванням системи утилізації ПТВ до ПТВ, що містить активний агент.

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних тут. Насправді, різні модифікації винаходу на додаток до тих, що були тут описані, будуть очевидні для спеціаліста в цій галузі з попереднього опису і супровідних малюнків. Такі модифікації охоплюються рамками пунктів формули, що додається.

Всі патенти, заявки, публікації, способи тестування, література і інші цитовані матеріали включені сюди як посилання.

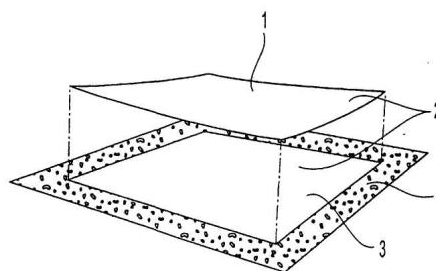


Fig. 1a

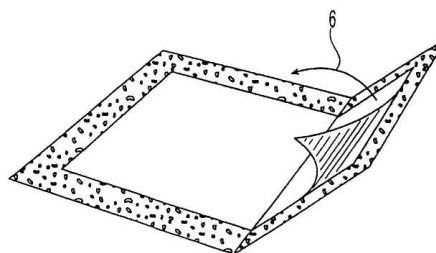


Fig. 1b

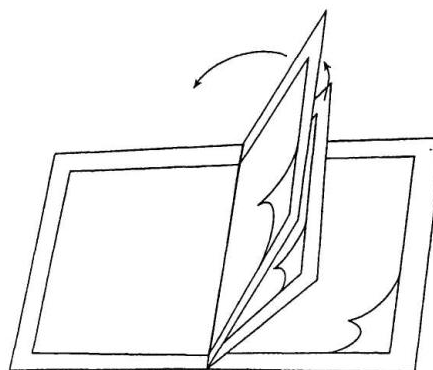


Fig. 1c

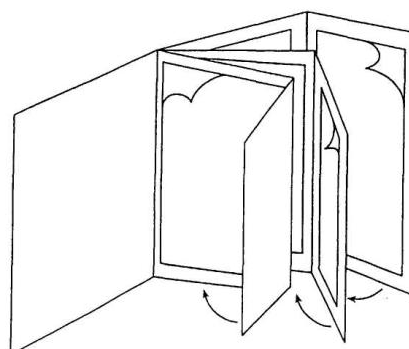


Fig. 1d

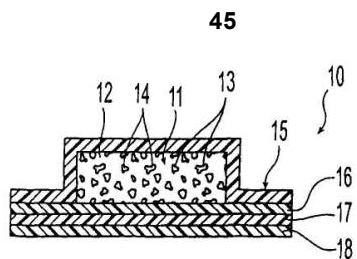


Fig. 2a

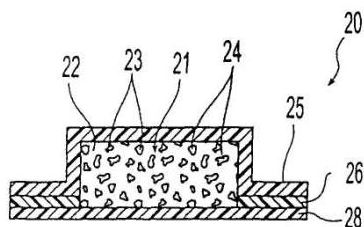


Fig. 2b

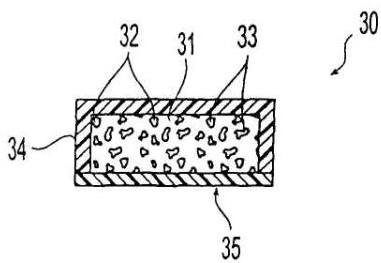


Fig. 2c

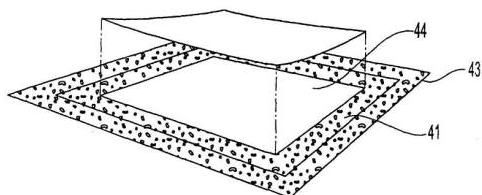


Fig. 3

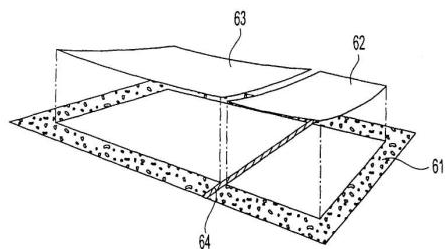


Fig. 4



Fig. 5

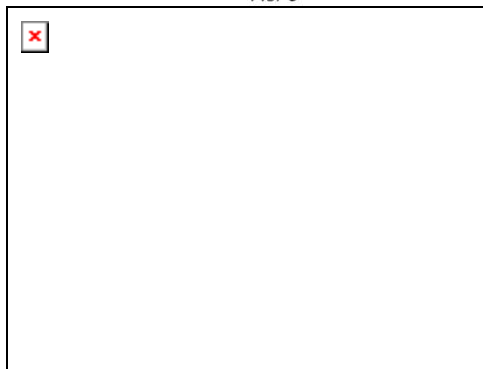


Fig. 7

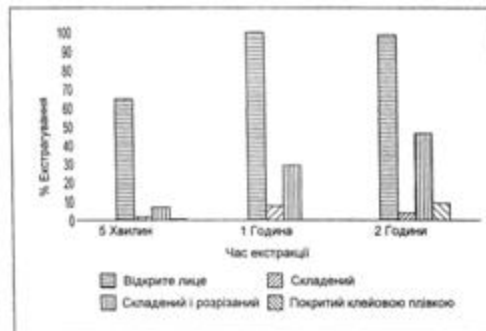


Fig. 8

47

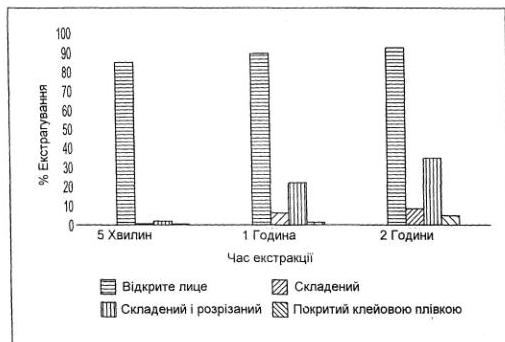


Fig. 9

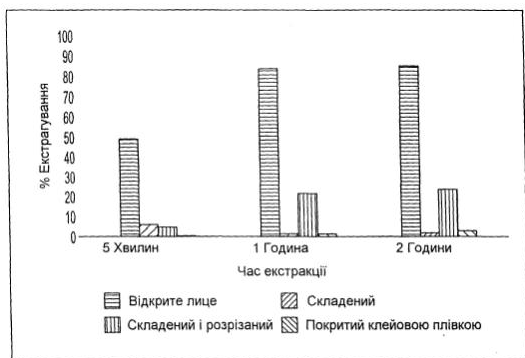


Fig. 10

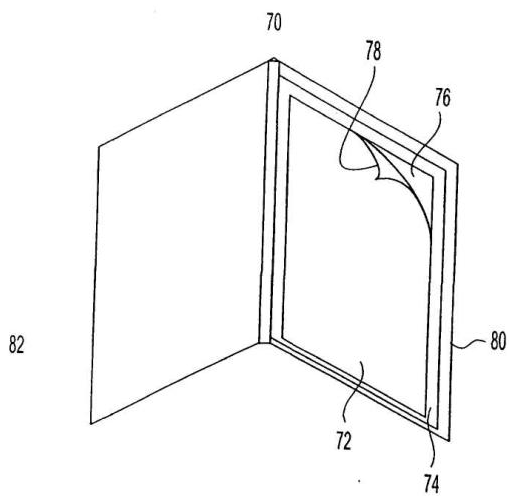


Fig. 11

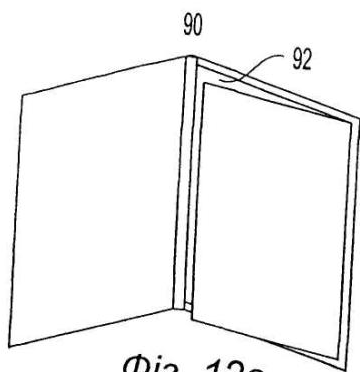


Fig. 12a

82194

48

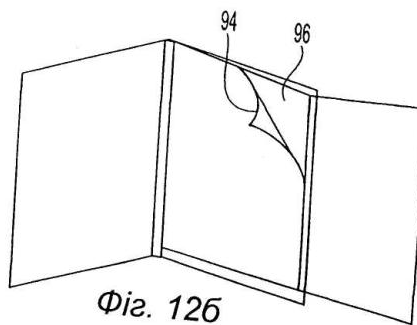


Fig. 12b

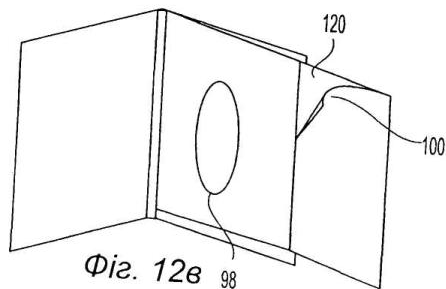


Fig. 12c

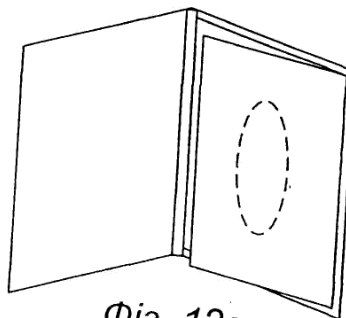


Fig. 12d

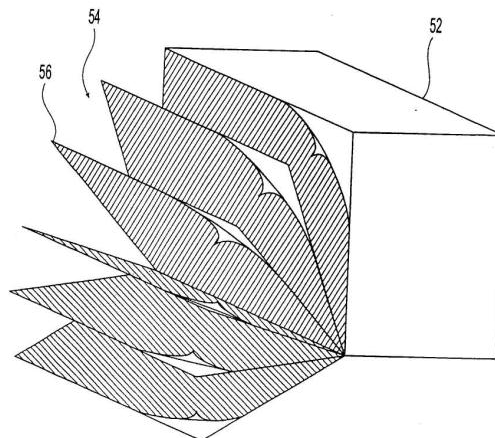


Fig. 13

49

82194

50

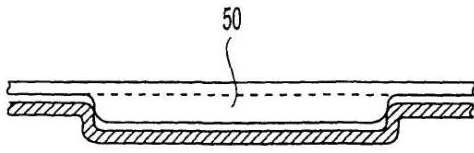


Fig. 14a

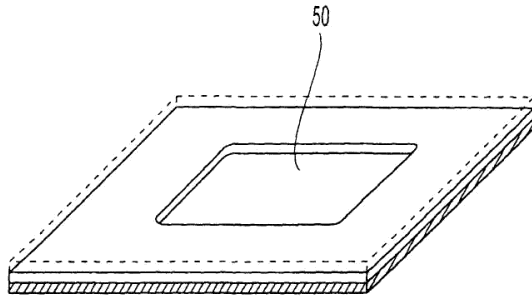


Fig. 14b