

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 023147

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.04.29

(51) Int. Cl. A61N 1/30 (2006.01)

(21) Номер заявки
200802146

(22) Дата подачи заявки
2007.04.12

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПЛАСТЫРЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

(31) 60/791,819; 60/814,131

(32) 2006.04.13; 2006.06.16

(33) US

(43) 2009.06.30

(86) PCT/US2007/009000

(87) WO 2007/120747 2007.10.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ИНТЕРНЕШНЛ ГМБХ (СН)

(56) RU-C2-2166315

RU-A-2004126093

RU-A-2004115498

СТРЕЛКОВА Н.И. "Физические факторы
в лечении мигрени". "Вопросы курортологии,
физиотерапии и лечебной физической культуры",
М., 2002, № 2, с. 44-46

(72) Изобретатель:
Андерсон Картер Р., Моррис Рассел
Л., Сибри Терри Б. (US)

(74) Представитель:
Дементьев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлен способ трансдермальной доставки активных соединений против мигрени с помощью приложенной электродвижущей силы (эдс), общеизвестной как ионтофорез (ионофорез). Более конкретно, данное изобретение относится к усовершенствованному устройству для доставки лекарственных средств против мигрени, в частности триптан серотонин агонистов, включающих суматриптан и наратриптан. Кроме того, данное изобретение предлагает носимую систему для ионтофореза, которая может обеспечить быстрое снятие боли и длительное действие для предупреждения рецидива боли.

023147

B1

023147

B1

Предпосылки создания изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится, в основном, к трансдермальной доставке активных соединений против мигрени с помощью приложенной электродвижущей силы (эдс), общеизвестной как ионтофорез (ионофорез). Более конкретно, данное изобретение относится к усовершенствованному устройству для доставки лекарственных средств против мигрени, в частности триптан серотонин агонистов, включающих суматриптан и наратриптан. Кроме того, данное изобретение предлагает носимую систему для ионтофореза, которая может обеспечить быстрое снятие боли и длительное действие для предупреждения рецидива боли.

Уровень техники

Способ ионтофореза был описан LeDuc в 1908 г. и с тех пор нашел коммерческое применение в доставке ионно-заряженных молекул терапевтического средства, такого как пилокарпин, лигнокаин и дексаметазон. В этом методе доставки ионы, несущие положительный заряд, переносятся через кожу в месте расположения анода электролитической электрической системы, в то время как ионы, несущие отрицательный заряд, переносятся через кожу в месте расположения катода электролитической системы.

Прежние, и некоторые ныне существующие, устройства ионтофореза обычно состояли из двух электродов, которые крепятся при помощи клейкого вещества на теле пациента и каждый из которых подсоединялся проводом к источнику дистанционного питания, обычно управляемому микропроцессором электрическому устройству.

В недалеком прошлом разработаны автономные миниатюрные устройства для ионофореза. Преимуществом данных устройств является то, что они не имеют внешних проводов и имеют гораздо меньшие размеры. Примеры таких устройств можно найти в ряде патентов США, включая патенты США 4927408; 5358483; 5458569; 5466217; 5533971; 5605536; 5651768; 5685837; 6421561; 6425892; 6653014 и 6745071. Эти устройства также имеют два электрода, прикрепляемые на теле пациента с помощью клейкого вещества.

Мигрень - это состояние, которое испытывают приблизительно 10% взрослого населения во всем мире, что составляет около 600 миллионов человек, и примерно 28 миллионов из них приходится на США (L. Morillo. Migraine headache. Am Fam Physician. 65:1871-1873 (2002); L.E. Morillo. Migraine headache. Clin Evid:1547-1565 (2003); и L.E. Morillo. Migraine headache. Clin Evid:1696-1719 (2004)). Женщины страдают мигренью в три раза чаще, чем мужчины (E. Lawrence. Diagnosis and Management of Migraine Headache. Southern Medical Journal. 97:1069-1077 (2004)). Мигрень связана с воспаленными и расширенными кровеносными сосудами, вызывающими тяжелую одностороннюю боль, которая ухудшается при физической активности (Международная классификация головных болей. Цефалгия. 24, Дополнение 1: (2004)). Дополнительно к головной боли мигрень может ассоциироваться с рядом других симптомов, включая диарею, холодные конечности, бледность лица, тошноту, рвоту и чувствительность к внешним раздражителям, таким как свет, звуки или запахи. Приблизительно одна пятая больных мигренью испытывают ауру или зрительные симптомы, такие как блики, ломаные линии или серая пелена перед глазами (Цефалгия (2004) и J. Scholpp, R. Shellenberg, B. Moeckesch и N. Banik. Раннее лечение приступа мигрени, когда боль еще слабая, повышает эффективность суматриптана. Цефалгия. 24; 925-933 (2004)).

Мигрени обычно длятся до 24 ч, но диапазон действия может быть и в пределах от 4 до 72 ч, больные могут часто испытывать приступы мигрени один-два раза в месяц. Мигрени могут быть вызваны многими различными факторами, включая жизненные стрессы, некоторые виды пищи или пищевые привычки, сдвиги суточных ритмов, графиков или режимов сна и погодные изменения, например изменение барометрического давления или высоты над уровнем моря, а также циклические изменения гормональных уровней во время менструального цикла (Цефалгия (2004) и F.D. Sheftell, R.E. Weeks, A.M. Rapoport, S. Siegel, S.Baskin и F. Arrowsmith. Введение суматриптана подкожно в клинических условиях: первые 100 неотобранных больных с острой мигренью в центре высокоспециализированной медицинской помощи. Головная боль. 34:67-72 (1994)).

Фармакологические воздействия составляют основу лечения мигреней и существуют как для острого лечения (средства, быстро приостанавливающие развитие болезни), так и для профилактики (профилактическое средство). Слабую мигрень можно часто эффективно лечить медикаментами, продаваемыми без рецепта, такими как аспирин, ацетаминофен, НПВП (NSAID), и комбинированными средствами, содержащими кофеин.

Триптаны - это основное средство лечения острой мигрени от умеренной интенсивности до тяжелой (E. Lawrence (2004)). При использовании на ранней стадии приступа триптаны снимают более 80% мигреней в течение 2 ч (J. Scholpp и соавт. (2004)) Однако в наличии имеется несколько разных, триптановых средств, отличающихся по эффективности и переносимости различных медикаментов этого класса. Триптаны также имеются в виде разных форм (пероральная, растворимая таблетка, назальный спрей и инъекционное средство). Непероральные составы обычно используются для пациентов с желудочно-кишечными симптомами тошноты или рвоты и/или когда необходимо ускоренное начало действия.

Считают, что триптаны работают за счет активизации рецепторов серотонина (5-HT) на тригемино-васкулярные нервные окончания, угнетая освобождение нейротрансмиттеров, которые вызывают болез-

ненное расширение краниальных сосудов (С.М. Суматриптан). Кроме того, триптаны вызывают активный ангиоспазм и могут снять симптомы мигрени за счет раздражения 5-НТ рецепторов на сосудах головного мозга. Суматриптан - это наиболее часто назначаемый триптан, составивший приблизительно половину всех назначений триптана за период 2002-2004 г.

Каждая из имеющихся в настоящее время на рынке композиций суматриптана имеет свои преимущества и недостатки. Инъекционные и интраназальные препараты обеспечивают быстрое начало действия препарата и в дальнейшем могут уменьшить желудочно-кишечный дискомфорт. При инъекции также обеспечивается хорошая реакция у большинства больных, но возникает более высокая максимальная концентрация, которая может усилить побочный эффект. Однако многие больные не любят дискомфорт и неудобство инъекции и неприятный вкус интраназального препарата. Пероральный препарат удобен и прост в употреблении, но дает ненадежные уровни крови и неустойчивую реакцию. Рецидив (возврат) встречается при употреблении всех трех препаратов суматриптана (Р. Tfelt-Hansen. Эффективность и неблагоприятные случаи подкожного, перорального и интраназального применения суматриптана, используемого для лечения мигрени: системный обзор, основанный на количестве, необходимом для лечения. Цефалгия. 18:532-538 (1998)). Эта общая проблема, связанная с рецидивом, вероятно, возникает из-за стойкости начального события с периодом времени, превышающим продолжительность действия имеющихся в настоящее время препаратов. Это в большой степени именно так, потому что суматриптан имеет серологический период полураспада выведения продолжительностью лишь 2 ч, а большая часть активного лекарственного средства у большинства больных выводится в течение 4-6 ч.

В одной из недавних публикаций показано, что перенос суматриптана может эффективно осуществляться трансдермально с помощью ионофореза (Femenia-font et al., J. Pharm Sci 94, 2183-2186, 2005). В этой работе было установлено, что перенос суматриптана методом ионофореза происходит со скоростью в 385 раз выше, чем пассивный перенос. В патенте 5807571 рассматривается трансдермальная доставка суматриптана и других агонистов серотонина как методом ионофореза, так и пассивным способом.

Еще в одном из последних исследований было сделано заключение, что ионофорез можно успешно использовать для доставки соединений против мигрени (см. пресс-релиз Vyteris, 20 сентября 2005 г.). В данном исследовании для доставки золматриптана использовалось двухкомпонентное устройство, имеющее электронный контроллер, подсоединенный проводом к трансдермальному пластырю. Компания, представляющая результаты этого исследования, делает заключение, что программируемая способность ее аппаратов для ионтофореза может обеспечить быструю начальную доставку для быстрого действия, тогда как долговременная доза, поддерживающая низкий уровень, может использоваться для предотвращения рецидива головной боли. Существенным недостатком данного устройства является двухкомпонентная структура системы доставки; проводные соединения между контроллером и пластырями мешают пациенту, который носит устройство. Кроме того, программируемые контроллеры могут быть дорогостоящими, если используются на основе одноразового применения, или их можно потерять, они могут загрязниться, сломаться и т.п. при многократном использовании.

В других патентах предполагается, что профили доставки в два этапа могут использоваться в устройстве для ионофореза с быстрым началом действия и длительным действием. Например, в патенте 5207752 описан двухэтапный процесс доставки методом ионофореза, который можно использовать для создания профиля доставки препарата с первым этапом для быстрого достижения терапевтического уровня и надлежащим образом рассчитанным по времени вторым этапом с более низкой скоростью доставки для поддержания уровней в крови на терапевтическом уровне. Несмотря на ее теоретическую обоснованность данная методика будет трудновыполнима на практике, потому что достижение и поддержание терапевтического уровня потребуют специальных расчетов для каждого отдельного больного. Размеры тела, метаболизм лекарственных средств, терапевтический уровень в крови и т.д. - это критические индивидуальные факторы, которые будут влиять на точный расчет времени, необходимый для перехода с высоких скоростей доставки на более низкие.

В патенте '752 также дано описание средства для дальнейшего увеличения скорости терапевтической реакции с помощью трехэтапного процесса. В этом варианте изобретения применен первый высокий уровень тока, так что уровни в крови превысят средний необходимый терапевтический уровень в крови, ток прекращается на период времени, за который уровни в крови достигают минимально необходимого уровня; затем в третьем моменте времени устанавливается ток низкого уровня для поддержания более низкого терапевтического уровня в крови. Несмотря на то что трехэтапный процесс сможет обеспечить положительный эффект относительно начала действия, он потребует сложных механизмов контроля тока. При существующих требованиях низкой стоимости простых одноразовых носимых устройств для сложного трехэтапного процесса может потребоваться устройство, стоимость которого на практике будет слишком высокой для коммерческой продажи.

Другие патенты предлагают простые, дешевые устройства, рассчитанные на использование схемы импульсной доставки с помощью ионофореза. Патент 6421561 предлагает очень простые электрические цепи, которые можно использовать для создания дешевых одноразовых пластырей, обеспечивающих разные уровни тока в автоматическом режиме. В этой ссылке описаны цепи, пригодные для использования с настоящим изобретением.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, существует потребность в оптимальном продукте, который мог бы обеспечить преимущества быстрого, системного введения суматриптана, обнаруженные при инъекции, без необходимости производить инъекцию, и с устойчивой продолжительностью действия, превышающей полезное время курса инъекций для больного мигренью.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагается устройство для ионофореза, которое больной носит, и способ управления этим устройством. И устройство, и способ специально разработаны для доставки активных агонистов серотонина в виде триптановых соединений, включая, например, суматриптан, наратриптан и другие, например, представленные в табл. I, или их солей, таких как сукцинаты, хлоргидраты и т.п., признанные пригодными для лечения состояний реакции (восприимчивости) на триптановое соединение, например мигренозные головные боли.

В изобретении также предлагаются многодозовые расходные устройства, которые могут обеспечить схемы импульсной оптимизированной дозированной доставки; эти схемы можно использовать для обеспечения минимального времени для начала действия, а также максимального времени терапевтической полезности после этого. Настоящее изобретение обеспечивает этот результат с помощью, например, упрощенной двухэтапной схемы доставки, создающей начальный пиковый уровень дозировки при доставке эффективного количества средства против мигрени менее чем через час, перед снижением до более низкого длительного терапевтического уровня в крови пациента.

Другая важная особенность настоящего изобретения относится к раздражению кожи. Хорошо известно, что плотность тока нужно поддерживать на низком уровне, чтобы минимизировать раздражение кожи в результате движения тока. С помощью настоящего изобретения реализуются заданные оптимизированные схемы дозировки при сохранении безопасных уровней плотности тока, тем самым снижая до минимума эффект раздражения кожи. При этом было установлено, что безопасные уровни плотности тока изменяются и они фактически ниже предлагаемых в литературе. Безопасные уровни, вероятно, зависят от эффектов, характерных для применяемого лекарственного средства, от условий использования устройства и от конкретной схемы дозировки. Соответственно, было установлено, что предпочтительные значения плотности тока, определенные для средств, перенос которых осуществляется в настоящем изобретении, в общем, находятся в диапазоне от 25 до 200 мА на см², но в некоторых случаях могут достигать примерно до 250 мА на см². Хотя считается, что безопасный уровень - это уровень, при котором средний показатель покраснения кожи составляет 2,5 или менее сразу после снятия пластыря, предпочтительной является величина 2,0 или менее, а самым лучшим показателем является 1,0 или ниже.

В данном изобретении также предлагается заданное количество триптанов в камерах доставки методом ионофореза, необходимое для поддержания эффективной доставки в течение всего периода доставки. Было установлено, например, что количество суматриптана, содержащегося в пластыре, должно как минимум в три раза превышать необходимую дозу доставки, чтобы обеспечивалась скорость равномерной доставки. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительный состав может также включать гидрогелевое вещество. Гидрогель служит для удержания лекарственного средства в резервуаре, в отличие от свободно текущих жидкостей, утечки которых более вероятны при движении тела. Кроме того, гидрогель лучше всего подходит как очень вязкая жидкость, которая обеспечивает оптимальный контакт с кожей, и минимизирует раздражение кожи. Примером предпочтительной вязкой жидкости служит 2% гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или поливинилпирролидон (PVP).

Эффективные уровни активного средства в крови пациента изменяются в зависимости от применяемого средства, тяжести состояния и т.д. По этой причине дозировки пластыря могут быть разными как количественно, так и по продолжительности длительного наложения.

Разработано несколько вариантов осуществления настоящего изобретения. В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается устройство и схема доставки, которая была признана обеспечивающей оптимальную скорость доставки суматриптана, с целью предоставления двухэтапного трансдермального устройства для ионофореза с равной или более высокой эффективностью доставки по сравнению с 50-мг пероральными дозированными формами. Во втором варианте осуществления изобретения приводится описание двухэтапного устройства и схемы доставки для обеспечения дозировки, равной или более высокой эффективности по сравнению с 20-мг интраназальными формами доставки суматриптана. В третьем варианте осуществления предложены двухэтапные схемы доставки наратриптана с равной или более высокой эффективностью по сравнению с 2,5-мг пероральными дозированными формами.

Хотя в некоторых вариантах осуществления изобретения используется двухэтапная схема доставки для создания начального максимального уровня дозировки, после чего следует период более низкого длительного терапевтического уровня в крови пациента, средства против мигрени могут также вводиться пациенту за один этап. Однако при применении этого подхода быстрый начальный максимальный уровень дозировки введения может быть заменен несколькими отсроченным длительным терапевтическим уровнем, который в некоторых случаях может быть целесообразен.

Один из аспектов изобретения касается способов доставки терапевтических средств против мигрени с помощью трансдермального пластыря для ионофореза. Один способ включает: (а) обеспечение

трансдермального пластыря для ионофореза, содержащего некоторое количество вводимого средства против мигрени в виде триптанового соединения; (b) использование заданной двухэтапной последовательности доставки, предпочтительно непрерывной, и которая может включать начальную доставку первого этапа с относительно высокой скоростью, за которой следует второй этап с более низкой скоростью для обеспечения схемы импульсной доставки, при которой терапевтический эффективный уровень дозировки достигается у пациента в основном менее чем через час, а поддерживающий уровень продолжается в течение одного или более часов.

Изобретение касается, как минимум, частично, трансдермального пластыря для доставки средств против мигрени методом ионофореза, предназначенного для двухэтапного последовательного введения препарата, когда для создания схемы импульсной доставки скорость доставки начального или первого этапа превышает скорость доставки второго этапа. В следующем варианте пластырь может характеризоваться таким отношением мощность/площадь, что средняя плотность тока менее $250 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Изобретение также включает интегрированный трансдермальный пластырь для доставки методом ионофореза триптанового соединения или его соли. Пластырь обеспечивает возможность доставки эффективного количества триптанового соединения пациенту менее чем через час. Пластырь может поддерживать устойчивую концентрацию триптанового соединения у пациента на нужном уровне в течение не менее одного часа. В пластыре также используется плотность тока, которая выбирается таким образом, что ток незначительно раздражает кожу пациента без повреждения или оголения кожи.

Один из вариантов осуществления предусматривает трансдермальный пластырь для доставки суматриптана методом ионофореза или его соли; такой пластырь обеспечивает системную доставку эффективного количества суматриптана или его соли пациенту.

В пластыре может использоваться многоэтапная схема доставки. Одна двухэтапная заданная доставка включает первый этап, в течение которого в среднем обеспечивается 3 мА примерно за 30 мин, после чего следует второй этап, в течение которого в среднем обеспечивается приблизительно 1,5 мА в течение не менее одного часа или нескольких часов. Другая двухэтапная заданная доставка включает первый этап с достижением в среднем приблизительно 1 мА за примерно 45 мин, после чего следует второй этап с обеспечением в среднем приблизительно 0,5 мА в течение примерно одного часа или нескольких часов.

Другой вариант включает трансдермальный пластырь для доставки наратриптана методом ионофореза или его соли с помощью двухэтапной заданной доставки, когда двухэтапная заданная доставка включает первый этап с обеспечением в среднем приблизительно 1 мА как минимум в течение значительной части от 45 мин, после чего следует второй этап с обеспечением приблизительно в среднем 0,25 мА как минимум в течение одного часа.

Изобретение также касается способа лечения путем трансдермального введения пациенту эффективного количества триптанового соединения менее чем через час с помощью интегрированного пластыря для ионофореза, в котором используется плотность тока, выбираемая таким образом, чтобы ток не оказывал сильного раздражения кожи больного.

Изобретение также включает способ лечения у пациента состояния реакции на триптановое соединение путем введения ему трансдермально устойчивой концентрации триптанового соединения в течение не менее одного часа. Способ лечения состояния реакции на триптановое соединение у пациента может обеспечить введение трансдермально эффективной устойчивой концентрации триптанового соединения с помощью полностью интегрированного пластыря.

Краткое описание чертежей

На чертежах представлено следующее:

на фиг. 1 показан график уровней концентрации в крови, измеренных на основании дозировки суматриптана тремя методами, а именно 50-мг пероральная таблетка, ионтофорезная дозировка после наложения 0,5 мА полного тока в течение 3 ч и моделирование схемы доставки в соответствии с настоящим изобретением;

на фиг. 2А показаны средние профили плазменной концентрации суматриптана. На фиг. 2А данные отображены на линейной шкале. На фиг. 2В приведены данные, отображенные с помощью полулогарифмической шкалы. Контрольные метки на X-оси представляют 10-ые доли каждого 8-часового интервала или приблизительно 48 мин каждая. Условные обозначения: треугольники - курс лечения 1 (суматриптан 50-мг пероральная таблетка); квадраты - курс лечения 2 (суматриптан, 6 мг, 10 подкожных инъекций); белые кружки - курс лечения 3 (1,0-мА пластырь, 1,5 ч); черные кружки - курс лечения 4 (0,5-мА пластырь, 3,0 ч); звездочки - курс лечения 5 (два 1,0-мА пластыря, 3,0 ч); ромбы - курс лечения 6 (два 1,0-мА пластыря, 6,0 ч);

на фиг. 3А представлен развернутый вид интегрированного трансдермального пластыря для ионофореза в соответствии с одним из возможных вариантов изобретения;

на фиг. 3В представлен вид в плане пластыря по фиг. 3А, показаны его внутренние компоненты; и

на фиг. 4 схематично представлена возможная электрическая цепь ионофореза для использования в пластыре, показанного на фиг. 3А и 3В.

Подробное описание

Описание включает подробную информацию о некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения. Они представлены в виде примеров осуществления идей изобретения, но без их ограничений. Любые другие варианты, изменения и комбинации, какие могут возникнуть у квалифицированных специалистов данной отрасли, также следует рассматривать в объеме данного изобретения.

1. Определения

В дополнение к любым оговоренным терминам, которые где-либо используются в данной заявке, применяются следующие определения. Термин "трансдермальный пластырь для ионофореза" включает интегрированные устройства, которые позволяют вводить терапевтические соединения через кожу с помощью электрического тока для активирования поглощения соединения из пластыря через кожу пациента. В частности, среди терапевтических соединений данного изобретения имеются соединения триптана в любой форме, пригодной для трансдермального введения с помощью ионофореза.

Термин "интегрированное" означает полностью автономное средство, имеются в виду пластыри, содержащие лекарственное средство, источник энергии и все другие необходимые компоненты для доставки лекарственного средства методом ионофореза в отдельном используемом пластыре. Термин "интегрированный", таким образом, означает пластыри, которые не требуют отдельного источника энергии или контроллера.

Термин "срок годности" включает период времени, в течение которого комплектный пластырь может оставаться неиспользованным при температуре и уровнях влажности окружающей среды и быть еще пригодным к использованию по назначению, например, для введения необходимых соединений для лечения пациента.

Термин "трипановое соединение" означает соединения триптана, производных и солей соединений триптана. Термин также включает соединения, которые содержат вещество 2-(1Н-индол-3-ол)-N,N-диметилтариамин. Примеры трипановых соединений, некоторые из них перечислены в табл. I, включают, но не ограничиваются этим, алмотриптан, фроватриптан, элетриптан, золмитриптан, ризатриптан, суматриптан, наратриптан и их фармацевтически приемлемые соли.

Термин "испытуемый" включает живые организмы, которые могут иметь состояния реакции на трипановое соединение (например, млекопитающие). Примеры таких испытуемых: люди, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы, козы, крысы и мыши. Этот термин означает, что он включает испытуемых, страдающих от состояния реакции на трипановое соединение.

Термин "эффективное количество" означает количество трипанового соединения, которое является эффективным для лечения конкретного состояния реакции на трипановое соединение.

Термин "лечение" означает восстановление или улучшение одного или более симптомов состояния реакции на трипановое соединение. Это также может означать профилактику наступления или повторения состояния реакции на трипановое соединение.

Термин "состояние реакции на трипановое соединение" означает состояния реакции на алмотриптан, состояния реакции на ризатриптан, состояния реакции на суматриптан и состояния реакции на наратриптан. Термин также включает мигрени, привычные гемиплегические мигрени (с аурой и без ауры), хронические судорожные головные боли, гистаминовые головные боли, мигренозные головные боли, базилярные мигрени и атипичные головные боли, сопровождаемые вегетативными симптомами. Как правило, быстрая реакция на трипановое соединение - это мигрень.

Термин "доставка" означает перенос трипанового соединения из пластыря в кровь, плазму или спинномозговую жидкость пациента.

Термин "системная доставка" означает доставку лекарственного средства испытуемому путем непорального введения. Предпочтительные методы системного применения включают трансдермальное введение.

Термин "время доставки" определяется как период времени, в течение которого работает пластырь для активной доставки трипанового соединения пациенту ионтофорезным способом.

Термин "поддержание устойчивой концентрации" относится к поддержанию конкретной концентрации (например, необходимой концентрации, например, эффективного количества) в течение определенного временного отрезка.

Термин "значительная часть" может изменяться в зависимости от контекста. Он может означать не менее 30% времени доставки или более, не менее 40% времени доставки или более, не менее 50% времени доставки или более, не менее 60% времени доставки или более, не менее 70% времени доставки или более, не менее 75% времени доставки или более, не менее 80% времени доставки или более, не менее 85% времени доставки или более, не менее 90% времени доставки или более или не менее 95% времени доставки или более.

Термин "незначительно раздражает кожу пациента" относится к пластырям, которые оставляют показатель эритемы на коже 2,50 или менее, 2,00 или менее или 1,00 или менее чем примерно через 2 ч после снятия пластыря. В некоторых вариантах понятие "незначительно раздражает кожу пациента" включает пластыри, которые оставляют на коже показатель эритемы 2,50 или менее, 2,00 или менее или 1,00 или менее сразу после снятия пластыря.

Термин "трансдермальный" включает способы доставки через кожу пациента без прокола кожи.

2. Пластыри для ионофореза в соответствии с настоящим изобретением

Один из аспектов изобретения касается интегрированного трансдермального пластыря для доставки триптанового соединения или его соли методом ионофореза. В одном из вариантов осуществления интегрированный пластырь содержит электрические компоненты, триптановое соединение и слой липкой основы.

Концентрации триптанового соединения в крови для поддержания эффективного количества будут изменяться в зависимости от применяемого соединения. Как показано на фиг. 1, в случае с суматриптаном начальная доза 10-20 нг/мл может быть в большинстве случаев эффективной. Однако может быть желательной начальная концентрация от 15 до 20, может быть 22,5 нг/мл.

В табл. I показана дополнительная фармакокинетика триптана, где C_{max} - ожидаемая максимальная концентрация в крови больного, а AUC - общая дозировка.

Таблица I. Фармакокинетика триптана

Лекарственное средство	C_{max} нг/мл	AUC нг.час/мл
Алмотриптан	52	310
Фроватриптан	5	45
Элетриптан	200	1,300
Наратриптан	8	75
Ризатриптан	22	78
Золматриптан	4	20

Примеры фармацевтически приемлемых солей триптановых соединений, которые могут использоваться в методах и пластырях в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим: хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, лактат, цитрат, тартрат, салицилат, сукцинат, малеат, глюконат, мезилат, лаурат, додецилат, миристан, пальмитат, стеарат, коконоат, бетинат, олеат, линолеат, линоленат, эйкозапентаэноат, эйкозагексаэноат, докозапентаэноат, докозагексаэноат, эйкозаноиды и тому подобное. Один из успешно используемых триптанов - суматриптан сукцинат. В некоторых вариантах может выбираться такая соль триптанового соединения, которая не вступает в реакцию с другими компонентами пластыря, такими как металлический электрод. В некоторых вариантах может быть успешно выбрана соль, не образующая значительного количества нерастворимого остатка при контакте с металлическими компонентами пластыря по настоящему изобретению.

Одним из преимуществ ионофорезного пластыря в соответствии с настоящим изобретением является то, что он интегрированный, пригодный для носки и легкий. Одним из примеров интегрированного пластыря для ионофореза показан в развернутом виде на фиг. 3А и в сборке на фиг. 3В. Устройство, обозначенное цифрой 10, включает нижнее покрытие на съемной основе 12. Резервуары с физиологическим раствором и лекарством обозначены соответственно 24 и 22. Предусмотрено сдвоенное удерживающее кольцевое покрытие 18, которое может быть выполнено из пенопласта. Источник питания со всеми электрическими компонентами, который показан в слое 20, в увеличенном масштабе показан на электрической схеме, изображенной на фиг. 4. И, наконец, наружный или покрывной защитный слой обозначен 26.

На фиг. 4 представлена принципиальная электрическая схема, которую можно использовать в варианте пластыря, изображенного на фиг. 3А и 3В, или других пластырях по настоящему изобретению. Общий вид схемы обозначен 40; схема включает источник напряжения 42, который содержит ряд соединенных последовательно (возможно, 3-5) 3-вольтовых литиевых кнопочных элементов, в качестве которых могут применяться элементы Panasonic CR2016 или элементы подобного типа. Позициями 44 и 46 обозначены два, расположенных на удалении друг от друга, изолированных анода, предпочтительно содержащих цинк. Аноды могут быть неодинаковой емкости. Например, анод 44 может иметь минимальную емкость 90 мА, а анод 46 - минимальную емкость 540 мА. В схему также входит катод 48 или индифферентный электрод, который может быть изготовлен из хлорида серебра, два управляющих транзистора, обозначенные 50 и 52, в сочетании с параллельными резисторами 54 и 56 соответственно. Транзисторами может быть, например, Fairchild полупроводник MMBF 5457 или эквивалент. Резисторы 54 и 56 выставлены по размеру для установки тока на нужное значение, например 1,5 мА. Каждый из анодов может быть подсоединен к схеме с помощью "расходуемого бруска" из экспонированного серебра, позиции 58 и 60, каждый из них состоит из тонкого слоя расходуемой ленты, обычно из серебра, которая при отсечении при потреблении отрезает и изолирует соответствующий подсоединенный анод. Такие устройства и технологии иллюстрируются и описаны в патенте США 7013759 того же патентовладельца, что и данное изобретение, в котором оно полностью включено в ссылку. Они обеспечивают позитивные разъединители согласно заданным емкостям.

В иллюстрируемых на фиг. 3А, 3В и 4 вариантах пластырь активизируется при наложении на кожу пациента после удаления нижнего покрытия или съемной основы 12. При этом схема замыкается и активизируется процесс ионофореза. В схеме на фиг. 4 сначала из двух соединенных параллельно анодов 44 и 46 терапевтический материал подается для первоначального выброса или болюса терапевтического ле-

карственного средства. Анод емкостью менее 44 истощается и отсоединяется при расходе соответствующего соединительного расходуемого бруска 58 через установленное время. После этого терапевтическая доза продолжает поступать из анода 46, который может иметь емкость в несколько раз больше, чем анод 44. Таким способом больному, который использует это устройство, может вводиться первоначальная гораздо более высокая дозировка с ранним началом, после чего в течение более длительного периода времени поддерживается непрерывная дозировка. Периодичность и количества, конечно, могут изменяться в широком диапазоне величин, а схема на фиг. 4 иллюстрирует только один возможный вариант схемы. Для специалистов возможны многие другие конфигурации.

В пластырях в соответствии с настоящим изобретением могут использоваться разнообразные структуры электрода. Например, пластырь может включать активный электрод или электроды, которые почти не вступают в реакцию с триптановым соединением или соединением против мигрени с образованием нерастворимой соли. Предпочтительным является цинк или металл с реакционной способностью, аналогичной цинку. Как показано, электроды, без ограничения, могут быть из цинка, могут иметь цинковое покрытие или содержать цинк.

Один из аспектов изобретения касается также трансдермального пластыря для доставки суматриптана или его соли методом ионофореза. В пластыре может использоваться двухэтапная схема доставки, как показано в варианте осуществления, представленном на фиг. 4. В таком варианте может использоваться первый этап, в течение которого в среднем обеспечивается приблизительно 3 мА примерно в течение 30 мин, после чего следует второй этап, когда в среднем обеспечивается приблизительно 1,5 мА в течение не менее одного часа или более часов. В одном из вариантов осуществления изобретения первый этап составляет примерно 30 мин, а второй этап - около 5,5 ч.

Согласно другим вариантам осуществления изобретения пластыри могут быть сконфигурированы на другие зависящие от времени профили с многоэтапными заданными доставками с разной скоростью и периодичностью, и они могут включать более двух этапов. Многоэтапную доставку, свидетельствующую о максимуме или пике уровней концентрации в крови, можно также отнести к так называемой "импульсной схеме", одна такая двухэтапная схема показана на фиг. 1.

Пластыри, предлагаемые в данном изобретении, имеют относительно небольшой вес. Пластырь для ионофореза в соответствии с настоящим изобретением может весить примерно менее 0,5 фунта, примерно менее 0,4 фунта, примерно менее 0,3 фунта, примерно менее 0,2 фунта, примерно менее 0,1 фунта или менее чем примерно 0,05 фунта. Или же пластырь может весить примерно менее 500 г, примерно менее 400 г, примерно менее 300 г, примерно менее 200 г, примерно менее 100 г, примерно менее 50 г, примерно менее 25 г или даже примерно менее 10 г.

Терапевтическое средство против мигрени или триптановое соединение может успешно храниться отдельно от электронных элементов пластыря. Термин "отдельно" относится к пластырям, в которых электронные части пластыря не вступают в контакт с лекарственным препаратом до активирования пластыря.

Преимущество пластырей для ионофореза в соответствии с настоящим изобретением при раздельном хранении терапевтических соединений заключается в том, что пластыри имеют больший "срок годности" и могут храниться до тех пор, пока пациент не начинает испытывать или не наступает риск неблагоприятной реакции на триптановое соединение. В некоторых вариантах срок годности пластыря в соответствии с настоящим изобретением составляет как минимум 1 месяц или более, как минимум 2 месяца или более, как минимум 3 месяца или более, как минимум 4 месяца или более, как минимум 5 месяцев или более, как минимум 6 месяцев или более, как минимум 7 месяцев или более, как минимум 8 месяцев или более, как минимум 9 месяцев или более, как минимум 10 месяцев или более, как минимум 11 месяцев или более, как минимум один год или более, как минимум 18 месяцев или более или как минимум 2 года или более.

3. Способы лечения пациентов с помощью пластырей в соответствии с настоящим изобретением

А. Общие методы доставки триптанового соединения

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения у пациента реакции на триптановое соединение путем введения пациенту триптанового соединения в соответствии с временным режимом или длительным режимом как минимум в течение 1 ч, в ходе которого соединение вводится через пластырь для ионофореза.

Пластыри в соответствии с настоящим изобретением могут обеспечить доставку эффективного количества триптанового соединения пациенту примерно менее чем через 2 ч, примерно менее чем через 90 мин, примерно менее чем через 1 ч, примерно менее чем через 30 мин или примерно менее чем через 20 мин.

В одном из вариантов осуществления конкретное триптановое соединение - это суматриптан, а эффективное количество эффективно для лечения мигрени. В этом случае эффективным количеством суматриптана может быть концентрация в крови или плазме упомянутого пациента, составляющая примерно 10 нг/мл или более, примерно 11 нг/мл или более, примерно 12 нг/мл или более, примерно 13 нг/мл или более, примерно 14 нг/мл или более, примерно 15 нг/мл или более, примерно 16 нг/мл или более, примерно 17 нг/мл или более, примерно 18 нг/мл или более, примерно 19 нг/мл или более, примерно

20 нг/мл или более, примерно 21 нг/мл или более, примерно 22 нг/мл или более или примерно 22,5 нг/мл или более. В другом варианте осуществления эффективное количество суматриптана составляет примерно более чем 5 мг, примерно более чем 10 мг или примерно более чем 15 мг.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к трансдермальному пластырю для доставки методом ионофореза триптанового соединения, например суматриптана или его соли, в котором пластырь может обеспечить системную доставку эффективного количества суматриптана или его соли пациенту.

В другом варианте осуществления изобретения пластырь может обеспечить поддержание постоянной концентрации триптанового соединения в крови пациента в течение как минимум 1 ч, в течение как минимум 2 ч, в течение как минимум 3 ч, в течение как минимум 4 ч или в течение как минимум 5 ч или более.

В следующем варианте осуществления пластырь может обеспечить доставку эффективного количества суматриптана примерно менее чем через 1 ч.

В других вариантах осуществления концентрации триптанового соединения в крови пациента колеблется от средней концентрации примерно на 10 нг/мл или менее, примерно на 9 нг/мл или менее, примерно на 8 нг/мл или менее, примерно на 7 нг/мл или менее, примерно на 6 нг/мл или менее, примерно на 5 нг/мл или менее, примерно на 4 нг/мл или менее, примерно на 3 нг/мл или менее, примерно на 2 нг/мл или менее, примерно на 1 нг/мл или менее или примерно на 0,5 нг/мл или менее.

В. Введение лекарственного средства

Изобретение так же относится к способу лечения пациента введением ему трансдермально эффективного количества триптанового соединения в течение менее 1 ч с помощью интегрированного пластыря для ионофореза. В пластыре применяется плотность тока, выбираемая таким образом, чтобы ток вызывал незначительное раздражение нормальной кожи пациента. В пластыре может применяться средняя плотность тока 0,25 мА/см² или менее в течение значительной части времени доставки триптанового соединения.

Изобретение также относится к способу лечения у пациента состояния реакции на триптановое соединение. Данный метод включает введение пациенту трансдермально эффективной постоянной концентрации триптанового соединения с помощью интегрированного пластыря. В одном из вариантов осуществления эффективная концентрация составляет как минимум 20 нг/мл.

Изобретение также относится к способу лечения у пациента состояния реакции на суматриптан. Способ включает введение трансдермально пациенту такого эффективного количества (например, примерно 5 мг или более или примерно 10 мг или более) суматриптана или его соли, чтобы обеспечивалось лечение пациента. При трансдермальном введении может использоваться пластырь для ионофореза.

В следующих вариантах осуществления изобретения триптановое соединение представляет собой алмотриптан, а эффективное количество дает в результате Смах примерно 30-80 нг/мл, примерно 35-75 нг/мл, примерно 40-70 нг/мл, примерно 45-65 нг/мл, примерно 50-60 нг/мл или примерно 50-55 нг/мл. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество дает в результате АUC примерно 200-400 нг·ч/мл, примерно 225-375 нг·ч/мл, примерно 250-350 нг·ч/мл, примерно 275-325 нг·ч/мл или примерно 300-350 нг·ч/мл.

В других вариантах осуществления триптановое соединение - это фроватриптан, а эффективное количество дает в результате Смах примерно 1-10 нг/мл, примерно 2-9 нг/мл, примерно 3-8 нг/мл, примерно 4-6 нг/мл или примерно 5 нг/мл. В другом варианте эффективное количество дает в результате АUC примерно 10-80 нг·ч/мл, примерно 15-75 нг·ч/мл; примерно 20-70 нг·ч/мл; примерно 25-65 нг·ч/мл; примерно 30-60 нг·ч/мл; примерно 35-55 нг·ч/мл; примерно 40-50 нг·ч/мл или примерно 45 нг·ч/мл.

В следующих вариантах триптановое соединение - это элетриптан, а эффективное количество дает в результате Смах примерно 50-400 нг/мл, примерно 75-375 нг/мл; примерно 100-325 нг/мл; примерно 125-300 нг/мл, примерно 150-250 нг/мл, примерно 175-225 нг/мл или примерно 200 нг/мл. В следующем варианте эффективное количество дает в результате АUC примерно 700-1900 нг·ч/мл; примерно 800-1800 нг·ч/мл; примерно 900-1700 нг·ч/мл; примерно 1000-1600 нг·ч/мл; примерно 1100-1500 нг·ч/мл, примерно 1200-1400 нг·ч/мл или примерно 700-1900 нг·ч/мл.

С. Способы доставки триптанового соединения с помощью многоэтапной или импульсной схемы

Изобретение также относится к способу доставки средств против мигрени с помощью ионофорезного трансдермального пластыря. В одном из аспектов настоящего изобретения способ включает: (а) обеспечение ионофорезного трансдермального пластыря, содержащего некоторое количество вводимого активного средства против мигрени в виде триптанового соединения; (б) использование заданной двухэтапной последовательности доставки, которая может быть непрерывной и которая может включать начальную доставку первого этапа с относительно высокой скоростью, после чего следует второй этап с более низкой скоростью для обеспечения схемы импульсной доставки, при которой терапевтически эффективный уровень дозировки достигается у пациента в основном менее чем через 1 ч, а поддерживающий уровень сохраняется в течение одного или более часов.

На фиг. 1 показана сравнительная иллюстрация уровней концентрации в крови, измеренных после

дозированного введения суматриптана в виде пероральной 50-мг таблетки, дозированного введения методом ионофореза препарата после приложения полного тока 0,5 мА в течение 3 ч и моделирования предпочтительной кинетической схемы доставки, созданной по результатам фармакокинетической оценки опыта с током 0,5 мА. Импульсная схема иллюстрирует, как с помощью более сильного тока можно создать быстрое начало действия, а также как для увеличения продолжительности действия по сравнению с пероральным дозированным приемом можно поддерживать устойчивое действие препарата. Быстрый максимальный уровень, после которого следует более низкий постоянный поддерживаемый уровень, достигается за счет простой двухэтапной схемы подачи тока, не требующей промежуточной остановки процесса.

В следующем варианте осуществления на втором этапе в среднем обеспечивается приблизительно 1,5 мА в течение значительной части временного периода как минимум 2 ч. В другом варианте осуществления средняя плотность тока варьируется в интервале примерно от 0,05 и примерно 0,2 мА/см² (например, около 0,1 мА/см²) в течение значительной части первого этапа. В следующем варианте осуществления средняя плотность тока варьируется в интервале примерно от 0,01 и примерно 0,2 мА/см² (например, около 0,05 мА/см²) в течение значительной части второго этапа.

В следующем варианте осуществления моделирования доставки суматриптана уровень тока 3 мА применяется в течение 45 мин (первый этап), после чего подается длительный ток 1,5 мА в течение 5 ч (второй этап). Такая схема доставки, превосходящая дозированный прием перорально, может применяться для трансдермального пластыря.

Дополнительное моделирование эффективной схемы доставки в отношении суматриптана демонстрирует превосходство дозирования над назальным введением. В этой конфигурации в течение 45 мин применяется уровень тока 1 мА (первый этап), после чего следует подача длительного тока 0,5 мА в течение 1 ч или более, 2 ч или более, 3 ч или более, 4 ч или более или 5 ч или более (второй этап). Когда второй этап длится примерно 5 ч, такая схема доставки должна обеспечивать общую дозировку приблизительно 3 мг. В следующем варианте используемая средняя плотность тока составляет примерно от 0,05 до примерно 0,2 мА/см² в течение значительной части первого этапа. В другом варианте осуществления средняя плотность тока составляет примерно от 0,01 до примерно 0,2 мА/см² в течение значительной части второго этапа. В еще одном варианте осуществления на втором этапе в среднем обеспечивается приблизительно 0,5 мА, как минимум, в течение значительной части 2-часового, 3-часового, 4-часового или 5-часового периода.

В примере схемы доставки для наратриптана, которую может обеспечить трансдермальный пластырь и которая может превосходить пероральный дозированный прием, применяется ток 1 мА в течение 1 ч (первый этап), после чего для обеспечения полной дозировки приблизительно 2 мг (когда второй этап длится приблизительно 4 ч) подается ток 0,25 мА в течение периода времени длительностью как минимум 1 ч, как минимум 2 ч, как минимум 3 ч или как минимум 4 ч (второй этап).

Пример

Данный пример касается исследования, в котором оценивается фармакокинетический и безопасный профиль системы или пластыря для доставки суматриптана методом ионофореза в соответствии с настоящим изобретением для удовлетворения насущных потребностей лечения мигрени с помощью технологии ионофореза, суматриптан доставлялся с помощью тонкого, сменного, одноразового устройства с автономным гальваническим элементом питания и небольшим очень тонким литиевым аккумулятором. Каждый пластырь с суматриптаном закреплялся на коже клейким веществом и предназначался для системной доставки определенного количества суматриптана, контролируемого схемой электродов. Эта система была предназначена для обеспечения быстрых и устойчивых терапевтических уровней в крови без инъекций при длящихся в течение нескольких часов головных болях.

Система доставки (пластырь)

В системе доставки, в которой применяется известное Используемое Электронное Сменное Устройство Доставки Лекарства [Wearable Electronic Disposable Drug delivery technology] (WEDD®), используется силовая и управляющая электрические схемы. Пример такого устройства показан на вышеупомянутых фиг. 3А, 3В и 4. Согласно WEDD технологии скорость, с которой доставляются лекарственные средства, регулируется напряжением, приложенным между контактными площадками подачи и возврата, а управление по току регулируется объединенным сопротивлением и/или транзисторами, встроенными в каждый пластырь. Конструкция WEDD простая и рассчитана на создание носимых сменных пластырей для ионофореза.

Проведено несколько научных исследований на разных пластырях, созданных по технологии WEDD. Было составлено описание доставки дексаметазон метафосфорнокислого натрия с помощью технологии WEDD с участием добровольцев-пациентов в отношении общей доставленной дозы и глубины проникания (C.R. Anderson, R.L. Morris, S.D. Boeh, P.C. Panus и W.L. Sembrowich). Влияния величины тока ионофореза и длительности на депонирование дексаметазона и локализованное удержание лекарства (Phys Ther. 83:161-170 (2003) и A. Chaturvedula, D.p. Joshi, C. Anderson, R. Morris, W.L. Sembrowich, и A.K. Banga. Кожные, подкожные и системные концентрации гранисетрона при доставке методом ионофореза. Pharm Res. 22:1313-1319 (2005)). Технология WEDD также использовалась для доставки фента-

нила в организм добровольных пациентов, и при этом было продемонстрировано, что минимальные эффективные концентрации фентанила обнаруживались через 30 мин после применения. Кроме того, совсем недавно появилось сообщение о фармакокинетических (ПК) исследованиях относительно доставки гранисетрона и кальцитонина, которые проводились на безволосых крысах с применением технологии WEDD (A. Chaturvedula и соавт. (2005) и A. Chaturvedula, D.P. Jbshi, C. Anderson, R.L. Morris, W.L. Sem-browich и A.K. Banga. Доставка методом ионофореза и фармакокинетика салмон кальцитонина (salmon calcitonin) в живом организме. *Int J. Pharra*-297:190-196 (2005)). На основании результатов исследований в лабораторных условиях обычно ожидается, что количество лекарственного средства, доставленного ионтофорезным пластырем, пропорционально приложенному току, и с течением времени поддерживается скорость доставки нулевого порядка (т.е. 1 мА должен обеспечить доставку примерно 1 мг/ч суматриптана).

Методы

Конструкция пластыря

Системами доставки, использованными в данном исследовании, были опытные образцы системы, разработанные для трансдермальной ионтофорезной доставки суматриптана. Для данного клинического исследования состав лекарственного средства включал приблизительно 1 см³ водного раствора суматриптан сукцината (4 вес.%). Раствор был приготовлен в клинических условиях в интервале 24 ч времени использования. Ионизированное лекарство доставлялось с помощью ионофореза, через роговой слой вторым компонентом системы, устройством доставки лекарства методом ионофореза, рассчитанным на подачу тока 0,5 или 1,0 мА в течение 1,5, 3,0 или 6,0 ч, что подробно описано ниже. В устройстве применены регулирующий ток транзистор и до четырех 3-вольтовых кнопочных элементов, прикрепленных к Zn аноду и AgCl катоду. Раствор лекарства диспергируется на гигроскопическую прокладку, контактирующую с анодом. Физиологический раствор помещался на гигроскопическую прокладку, контактирующую с катодом. Прохождение тока и доставка лекарства начинались, когда загруженный пластырь накладывался на кожу, закрепленный по периферии клейким веществом. Доставка прекращалась после снятия пластыря в момент, указанный в протоколе. Все пластыри для исследования были рассчитаны на доставку теоретической дозы 1 мг лекарства на мА/ч на основании предыдущих *in vitro* (в лабораторных условиях) моделей.

Структура исследования

Исследование представляло собой рандомизированное, одно-центровое, однократной дозы, с 4-периодами, экспериментальное исследование фармакокинетики двух опытных образцов пластырей для ионофореза суматриптана в сравнении с фармакокинетикой подкожной 6-мг инъекции и 50-мг таблетки суматриптана (основа) в виде соли сукцината. Далее пластыри оценивались двумя дополнительными периодами. Пациенты получали все курсы лечения в 1000 ч \pm 1 ч после ночного голодания. Завтракали пациенты за 3 ч до дозирования, второй завтрак был через 2,5 ч после дозирования, обед - через 7,5 ч после дозирования и легкую закуску они получали через 6,5 и 12 ч после дозирования. Пластыри помещались на чистую, относительно безволосую верхнюю часть спины пациента. В условиях, когда одновременно накладывались два пластыря, с каждой стороны на спине пациента помещали по одному пластырю.

Пациенты

Для участия в данном исследовании были выбраны восемь здоровых взрослых пациентов (4 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 18 до 50 лет. Пациенты не принимали никаких других лекарств (предписанных или продаваемых без рецепта) в течение двух недель до входа в исследование. Исследование проводилось в течение шести периодов изоляции, каждый из которых длился 2 дня. У всех пациентов период изоляции начинался утром первого дня изоляции (день-1) и продолжался приблизительно 24 ч после дозирования в каждый период дозированного получения лекарства. Между каждым периодом дозированного получения лекарства интервал составлял минимум 3 дня.

Режимы

Взяли шесть проверенных препаратов для сравнения всех препаратов у одних и тех же пациентов. Условия лечения включали:

курс лечения 1: суматриптан 50 мг (в виде соли сукцината), быстро распадающаяся пероральная таблетка (Imigran Ftab® 50);

курс лечения 2: суматриптан 6 мг (в виде соли сукцината), подкожная инъекция;

курс лечения 3: - 1,0 мА пластырь, площадь 10 см², 1,5 ч - теоретическая доза 1,5 мг суматриптана;

курс лечения 4: - 0,5 мА пластырь, площадь 10 см², 3,0 ч - теоретическая доза 1,5 мг суматриптана;

курс лечения 5: - два 1,0 мА пластыря, 10 см² каждый, 3,0 ч - теоретическая доза 6,0 мг суматриптана;

курс лечения 6: - два 1,0 мА пластыря, 10 см² каждый; 6,0 ч - теоретическая доза 12,0 мг суматриптана.

Меры предосторожности

В качестве критических точек безопасности были включены следующие переменные показатели:

неблагоприятные воздействия, с проецированием на организм пациента и предпочтительный термин из словаря MedDRA, эритема (покраснение) кожи, показатели жизненно важных функций, ЭКГ и клинические лабораторные исследования, включая гематологию и клиническую биохимию. Клинические лабораторные исследования были проведены при скрининге (не более чем за 28 дней до первого дозирования) и за день до каждого периода дозирования, включая HBsAg, HCV-Ab, HIV-Ab 1+2, тест на беременность (только для женщин), тест на алкоголь и проверка на наркотики (кроме HBsAg, HCV-Ab, HIV-Ab 1+2, которые проводились только при скрининге). Показатели жизненно важных функций, включая давление крови, частоту сердечных сокращений и температуру, также проверялись перед дозированием, через 30 мин, 1, 2, 6 и 12 ч и 24 ч после дозирования. Из-за возможной местной реакции кожи на клей, ток или лекарство при применении пластыря также оценивался показатель эритемы при снятии пластыря и через сутки после снятия (табл. I). При оценке раздражения кожи использовали 5-балльную систему количественных показателей для количественного определения степени эритемы в месте наложения пластыря. Этот показатель согласуется с номинальными категориями, применяемыми для 5-балльной порядковой шкалы, которую рекомендует Агентство по защите окружающей среды (США) [Environmental Protection Agency] (EPA) в своем Руководстве по Испытаниям Воздействия на Здоровье в отношении сильного раздражения кожи. Полный медицинский осмотр проводился при скрининге. Показатели жизненно важных функций проверялись при скрининге, при допуске за день до дозирования и перед дозированием, через 30 мин, 1, 2, 6, 12 и 24 ч после дозирования для каждого из шести периодов дозирования. Кроме того, снималась электрокардиограмма при скрининге и на 2 день для каждого из периодов 4 и 6. Показатели жизненно важных функций проверялись при скрининге, при допуске за день до дозирования и перед дозированием, через 30 мин, 1, 2, 6, 12 и 24 ч после дозирования для каждого из четырех периодов дозирования.

Фармакокинетические показатели

После введения лекарства были собраны пробы крови для определения концентраций суматриптана в плазме. Анализ проб плазмы проводился с помощью утвержденного метода HPLC-MS/MS (высокоэффективная жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия) (PPD, Мидлтон, Вирджиния). Была проведена оценка фармакокинетического профиля каждого препарата, включая расчет зоны ниже кривой концентрация-время лекарства от нулевого момента до 24 ч (AUC 0-24), зоны ниже кривой концентрация-время лекарства вплоть до последней измеренной концентрации, экстраполированной в бесконечность (AUC ∞), время максимальной концентрации лекарства (T_{max}), максимальная наблюдаемая концентрация лекарства (C_{max}), общее очищение организма (Cl) и конечный период полураспада выведения (T_{1/2}), с помощью независимых от модели методов с нелинейным среднеквадратичным регрессионным анализом. Очищение, достигаемое при подкожной инъекции 6 мг, использовалось для расчета дозы, доставленной при доставке методом ионофореза на основании допущения, что доставка методом ионофореза обеспечивает скорость доставки нулевого порядка. Доза, которая доставлялась во время ионофорезного применения, рассчитывалась по уравнению: доставленная F·Доза доставленная = AUC 0- ∞ ионофорезный. Очищение подкожный [F·Dose delivered = AUC 0- ∞ iontophoretic·Clearance sc], при F, равном фракции дозы, поступившей в большой круг кровообращения. Кроме того, получили профили клинической химии и гематологии при скрининге и перед каждым периодом дозирования. Было взято шестнадцать проб крови через 0, 15, 30 мин и 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16 и 24 ч после дозирования для каждого из четырех периодов дозирования. Было проверено четыре препарата пластыря с суматриптаном. Эталонные виды лечения включали подкожную инъекцию 6 мг суматриптана и 50 мг суматриптана перорально, доставленного в виде одной 50-мг таблетки. Дозы были представлены в виде свободной основы суматриптана для подкожных и пероральных препаратов.

Результаты

Пациенты

Всего медикаментозное лечение при исследовании получили 8 пациентов и 8 пациентов закончили исследование согласно протоколу. Все исследуемые пациенты относились к кавказской расе, имели средний возраст 32,3 года.

Фармакокинетика

Четыре препарата пластыря с суматриптаном сравнивали с инъектируемым и пероральным препаратами. Все фармакокинетические параметры, включая AUC(0- ∞) (нг·ч/мл), AUC (0-24) (нг·ч/мл), CL (л/ч), C_{max} (нг/мл), T_{max} (ч), T_{1/2} (ч) по каждому препарату представлены в табл. III. Сначала 50-мг пероральные препараты (курс лечения 1) и 6-мг инъекции суматриптана (курс лечения 2) сравнивали с пластырем, который подавал 0,5 мА за 3 ч (курс лечения 3) или 1 мА за 1,5 ч (курс лечения 4). Количество лекарства, доставленного 1-мА пластырем за 1,5 ч и 0,5-мА пластырем за 3 ч, составило 1,45 мг по сравнению с теоретической дозой 1,5 мг. Эти данные показали, что среднее значение AUC 0-24 и C_{max} для режимов обоих пластырей были значительно ниже и перорального приема, и инъекции. AUC для обоих пластырей в этой части примера составило приблизительно 20% от перорального приема и 27% от инъекции. Значение C_{max} было 30% от перорального приема и 14% от инъекции для курса 3 и 20% от перорального приема и 5% от инъекции для курса 4 (табл. II). Исходя из благоприятного профиля безопасно-

сти и минимального раздражения кожи от пластыря, курсы лечения 3 и 4, приступили к двум дополнительным курсам лечения. При курсе лечения 5 подали всего 2 мА в течение 3 ч из двух 1-мА пластырей, а во время курса лечения 6 было подано 2 мА в течение 6 ч из двух 1-мА пластырей. Курс лечения 5 (пластырь 2 мА за 3 ч) выдал значение AUC, составившее приблизительно 86% от 50-мг перорального препарата и 122% от 6-мг инъекции. Курс лечения 6 (пластыри 2 мА за 6 ч) выдал значение AUC, составившее приблизительно 182% от 50-мг перорального препарата и 257% от 6-мг инъекции. Значение C_{max} составило 108% от перорального приема и 48% от инъекции для курса лечения 5 и 131% от перорального приема и 59% от инъекции для курса лечения 6.

Тенденции

Значение AUC для пластырей увеличивалось пропорционально как функция интервалов ток-время, а C_{max} было пропорционально току. Наблюдалось изменение T_{max} для пластырей в диапазоне от 1,5 до 4,1 ч пропорционально отрезку времени, в который применялся пластырь. В результате стабильного плато для уровня суматриптана в случае с пластырями показатель T_{max} не был максимальным, как отмечено и для перорального, и для инъекционного препарата. Точнее, максимальная концентрация в сыворотке крови была достигнута приблизительно через 1,5 ч для всех препаратов пластыря и поддерживалась на этом уровне, пока пластырь не сняли. Пластыри с подачей 2 мА в течение 3 и 6 ч поддерживали уровни суматриптана выше 10 нг/мл в течение 4 и 7 ч соответственно, по сравнению с приблизительно 3 ч для перорального и 1,5 ч для инъекционного препаратов (фиг. 1). Таким образом, пластырь по настоящему изобретению смог поддерживать предложенные терапевтические уровни суматриптана в четыре раза дольше, чем 6,0-мг инъекция, и в два раза дольше, чем 50-мг пероральный препарат, обеспечивая гораздо более длительное лечение, чем любой из двух других препаратов. Период полураспада выведения для подкожного препарата составил приблизительно 2 ч. Период полураспада выведения после снятия пластыря составил также 2 ч и был таким же для всех разных курсов лечения.

Безопасность

Переносимость пластырей по настоящему изобретению, в общем, была хорошая при меньшем числе неблагоприятных событий, чем при 6-мг подкожной инъекции. Неблагоприятные события, более отмечавшиеся для пластырей, чем для других препаратов, были только в виде небольших локализованных ощущений и реакций в месте размещения пластыря. Конечно, при необходимости площадь контакта подкладки с кожей можно изменять для регулирования плотности тока и снижения возможного раздражения кожи.

Эритема кожи

Количественные показатели эритемы кожи отмечены в табл. IV. Курс лечения 6: один пациент потребовал снять два 6,0-ч, 1-мА пластыря за 34 мин до запланированного срока из-за дискомфорта в месте расположения пластыря. Курс лечения 6: у трех пациентов обнаружили утечки лекарства и физиологического раствора. Утечка раствора из пластырей могла произойти из-за неравномерной плотности тока в пластыре с площадями повышенной плотности тока, что в результате вызвало незначительное раздражение кожи. Исследователь сделал вывод, что утечка жидкости, видимо, повлияла на количественный показатель эритемы у пациента три.

Показатели жизненно важных функций, клинические лаборатории и ЭКГ

В этом примере сообщений о каких-либо отклоняющихся от нормы данных, таких как: неблагоприятные результаты со стороны медицинского осмотра, электрокардиограммы, клинических лабораторных анализов или измерений показателей жизненно важных функций, не было.

Обсуждение

В этом примере приведены фармакокинетические данные и профиль безопасности системы доставки с помощью пластыря для ионофорезапротивомигренозного лекарственного средства суматриптан согласно настоящему изобретению. Эта система обладает потенциалом восполнения неудовлетворенной потребности лечения мигрени за счет менее инвазивной системной доставки большей части триптана, широко назначаемого и предпочтительного средства. Поскольку это трансдермальный препарат, он исключает беспокойство по поводу приема лекарства внутрь при приступе, который может сопровождаться тошнотой и рвотой, часто связанными с гастропарезом (gastroparesis), среди видимых или проявляющихся в настоящее время симптомов.

Кроме того, система пластыря для ионофореза может обеспечивать доставку устойчивых терапевтических уровней лекарства в течение гораздо более длительных периодов времени, чем подкожные инъекции или назальные препараты. Это особенно важно при оказании помощи больным избежать рецидива, как вероятное следствие быстрого обмена веществ болюсных вливаний, что является результатом короткого периода полураспада суматриптана.

Усовершенствованные системы доставки лекарственного средства представляют логическую, экономически эффективную и целесообразную альтернативу попытке разработать в равной степени производимое средство для лечения с более длительным периодом полураспада (M. Hans, L. Dan, K. Winey, A. Lowgraan and S.J. Siegel. Daily to Annual Biodegradable Drug Delivery Strategies for Psychoactive Compounds: S.K. Mallapragada (ed.) Handbook of Biodegradable Polymeric Materials & Applications, American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004) и S. Siegel. Extended Release Drug Delivery Strategies

in Psychiatry: Theory to Practice. Psychiatry 2005. 2:22-31 (2005)). Это также исключает необходимость применения болезненных инъекций подкожного препарата или очень неприятный вкус, который обычно ощущается при приеме назальных препаратов. К дополнительным преимуществам пластырей относится более низкий C_{max} с сопоставимым AUC, который дает более безопасный профиль доставки с менее тяжелыми и более редкими побочными эффектами. Последнее очевидно в данном исследовании с меньшим количеством неблагоприятных событий в режимах пластыря, чем для инъектируемого препарата.

Пластыри показали линейную зависимость между током и доставкой суматриптана, как прогнозировалось, подтверждая достоверность предыдущих моделей в лабораторных условиях (in vitro) во время разработки (C.R. Anderson et al. (2003); G.A. Lattin, R.V. Padmanabhan и J.B. Phipps. Electronic control of iontophoretic drug delivery., Ann N Y Acad Sci. 618:450-464 (1991); и C. Anderson, S. Boeh, R. Morris, W. Sembrowich и P. Panus. Quantification of Total Dexamethasone Phosphate Delivery by Iontophoresis. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 7: (2003)). Исходные опыты с пластырями 1,5 мА-ч (1 мА за 1,5 ч или 0,5 мА за 3 ч) показали хорошую переносимость. На основании высокой переносимости в случае с исходной конструкцией пластыря последующие пластыри проверялись при более высоких интервалах ток-время. Пластыри, подававшие 6 и 12 мА ч, показывали более благоприятные системные профили по суматриптану, причем конструкция 2 мА-6 ч доставляла лекарство со скоростью, которая поддерживала заданный уровень 10 нг/мл в течение более 7 ч, подтверждая гипотезу, что пластырь для ионофореза с суматриптаном может поддерживать терапевтически адекватные устойчивые уровни лекарства в течение более длительных периодов времени, чем в настоящее время могут обеспечивать 50-мг пероральные или 6-мг инъектируемые препараты.

Следует отметить, что пероральные препараты в данном исследовании показали более длительный период предельного полураспада выведения, чем ожидалось. Наблюдаемый $T_{1/2}$ для перорального препарата составил 5,9 ч, возможно из-за того, что пациентам разрешили поесть до и после введения. Кроме того, возможно предельный период полураспада оказался больше, чем прежде сообщалось, из-за высокой чувствительности используемого метода LCMS (предел количественного определения = 0,20 нг/мл), что привело к количественному определению клинически незначительных уровней и возможно отразило наличие глубокой камеры (C. Duquesnoy, J. Mamet, D. Sumner и E. Fuseau. Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of Sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal- and intranasal administration. Eur J Pharm Sci. 6:99-104 (1998) и S. Jhee, T. Shiovitz, A. Crawford и N. Cutler. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents: сравнительный обзор. Clin Pharmacokinet. 40:189-205 (2001)).

Таблица II. Шкала эритемы, используемая для оценки степени раздражения кожи от действия пластырей

Показатель	Определение
0	Эритема отсутствует
1	Минимальная эритема
2	Средняя эритема с четко выраженными границами
3	Сильная эритема с отеком или без отека
4	Сильная эритема с отеком и волдырями/эрозией

Таблица III. Представлены фармакокинетические результаты для пластырей в сравнении с пероральными и инъектируемыми препаратами.

Среднеарифметические фармакокинетические данные по суматриптану (CV%)

Курс лечения	Компараторы		Пластыри NP101			
	1	2	3	4	5	6
Теоретическая доза			1,5 мг	1,5 мг	6,0 мг	12,0 мг
Доставленная доза	50,0 мг	6,0 мг	1,45 мг	1,45 мг	7,4 мг	15,7 мг
Параметр РК	P.O.	sub-q	1,5 час	3,0 час	3,0 час	6,0 час
	(n=8)	(n=8)	1мА (n=8)	0,5мА (n=8)	2мА (n=8)	2мА (n=7)
AUC(0-∞) (нг.час/мл)	103,50 (34,06)	73,45 (14,77)	19,68 (25,28)	19,58 (51,27)	89,15 (53,93)	138,60 (27,51)
AUC(0-24) (нг.час/мл)	100,99 (34,54)	72,96 (15,00)	19,16 (25,71)	19,00 (53,33)	88,87 (54,22)	189,11 (27,50)
CL (л/час)	532,03 (32,50)	83,07 (13,05)	78,03 (25,80)	93,58 (56,49)	123,89 (94,83)	89,51 (30,72)
C_{max} (нг/мл)	26,41 (26,71)	58,42 (24,48)	8,29 (27,09)	5,21 (49,10)	28,66 (65,86)	34,63 (34,63)
T_{max}	1,31 (83,80)	0,28 (31,43)	1,50 (0,00)	2,30 (30,29)	2,22 (34,83)	4,14 (45,00)
$T_{1/2}$ (час)	5,93 (33,31)	2,02 (11,04)	1,88 (14,53)	2,05 (24,88)	2,05 (13,67)	2,11 (7,01)

*- у пациента 8 не проводился анализ РК, курс лечения 6, из-за преждевременного снятия у нее пластыря.

Таблица IV. Показатели эритемы для всех периодов, $n=8$ для всех режимов. Курс лечения 3 и 4 - применение одного пластыря. В курсах лечения 5 и 6 использовали 2 пластыря, каждый предназначался для создания большей площади поверхности с более низкой плотностью тока, как было запланировано для дальнейших модификаций на основании результатов этих исследований.

№ пациента	Курс лечения 3		Курс лечения 4		Курс лечения 5				Курс лечения 6			
	Пластырь 1 мА – 1,5 часа		Пластырь 0,5 мА – 3,0 часа		Пластыри 2 мА – 3,0 часа				Пластыри 2 мА – 6,0 часов			
	Снятие 24 часа		Снятие 24 часа		Снятие 24 часа		Снятие 24 часа		Снятие 24 часа		Снятие 24 часа	
	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
1	1	1	1	0	1	1	12	0	2	2	2	2
2	1	0	1	0	1	1	1	1	2	2	1	1
3	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	4
4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1
5	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1
8	2	1	1	0	1	1	1	1	2	1	1	1

Эквиваленты

Специалисты в данной области обнаружат или смогут установить не более чем обычным экспериментированием многочисленные эквиваленты определенных процедур, описанных здесь. Такие эквиваленты рассматриваются в объеме настоящего изобретения и на них распространяется следующая формула изобретения. Содержание всех ссылок, патентов и патентных заявок, упомянутых в тексте данной заявки, включено здесь в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Автономный трансдермальный пластырь для ионофореза для лечения мигрени, включающий:

(a) первый резервуар, содержащий активное средство против мигрени в виде триптанового соединения или его соли;

(b) второй резервуар, содержащий физиологический раствор; и

(c) электронные компоненты, содержащие:

(i) источник напряжения;

(ii) один или более анодов, сконфигурированных, чтобы быть расположенными над первым резервуаром и в электрическом контакте с первым резервуаром, когда пластырь находится в процессе использования;

(iii) катод, сконфигурированный так, чтобы быть расположенным над вторым резервуаром и в электрическом контакте с вторым резервуаром, когда пластырь находится в процессе использования, образуя путь электрического тока для передачи электрического тока между одним или несколькими анодами и катодом через кожу субъекта, к которой применяется пластырь во время использования; и

(iv) множество электронных элементов управления, выполненных с возможностью подавать напряжение между одним или несколькими анодами и катодом на первой стадии и на второй стадии с результирующим током между одним или несколькими анодами и катодом, имеющим среднюю величину тока на первой стадии, более высокую, чем средняя величина тока на второй стадии, с обеспечением двухстадийной доставки, которая включает на первой стадии начальную доставку с относительно высокой скоростью, после чего следует вторая стадия с более низкой скоростью, причем указанный пластырь выполнен с возможностью обеспечения такого отношения мощность/площадь, что средняя плотность тока составляет менее 250 мкА/см^2 .

2. Пластырь по п.1, где электронные компоненты выполнены с возможностью обеспечения волнообразного профиля доставки, при котором уровень терапевтически эффективной дозировки достигается у субъекта в целом за время меньше чем 1 ч и поддерживающий уровень сохраняется в течение 1 ч или более.

3. Пластырь по п.1, где активное средство против мигрени выбрано из суматриптана и наратриптана или их солей.

4. Пластырь по п.2, где электронные компоненты выполнены с возможностью обеспечения средних плотностей тока приблизительно от $0,05$ до $0,20 \text{ мА/см}^2$ в течение значительной части первой стадии и приблизительно от $0,01$ до $0,20 \text{ мА/см}^2$ в течение значительной части второй стадии.

5. Пластырь по п.1, в котором триптановое соединение находится в текучем гидрогеле.

6. Трансдермальный пластырь для ионофореза по п.1, в котором средством против мигрени является триптановое соединение, производное триптана или его соль.

7. Пластырь по п.6, в котором упомянутое триптановое соединение представляет собой суматриптан.

8. Пластырь по п.7, в котором упомянутое триптановое соединение представляет собой суматриптан сукцинат.

9. Пластырь по п.1, где электронные компоненты выполнены с возможностью обеспечения средней плотности тока приблизительно $0,20 \text{ мА/см}^2$ или менее в течение по меньшей мере 75% времени доставки.

10. Пластырь по п.1, в котором указанный триптан находится отдельно от электронных компонен-

тов пластыря.

11. Пластырь по п.1, который включает электрод, не вступающий в реакцию с образованием нерастворимой соли триптанового соединения.

12. Пластырь по п.11, в котором указанный электрод выполнен из цинка или содержит цинковое покрытие.

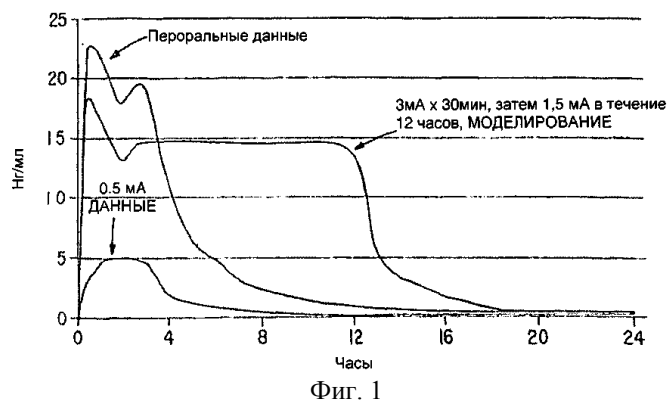
13. Применение пластыря по любому из предшествующих пунктов для доставки эффективного количества триптанового соединения пациенту.

14. Применение по п.13 для лечения мигрени, семейной гемиплегической мигрени, хронической приступообразной головной боли, кластерной головной боли, мигренозной головной боли, базилярной мигрени и атипичной головной боли, сопровождаемых вегетативными симптомами, или их комбинации.

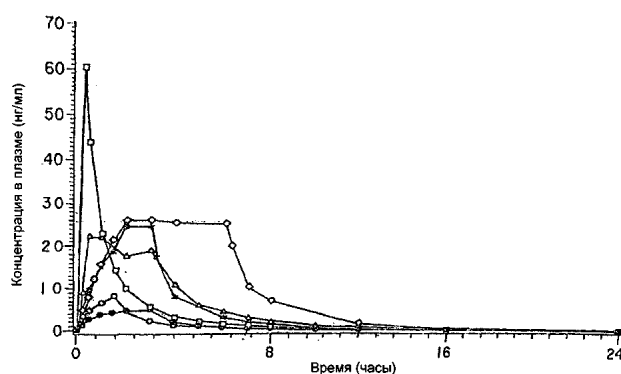
15. Применение по п.13, где триптановое соединение представляет собой суматриптан сукцинат.

16. Применение по п.15, при котором концентрация триптанового соединения в плазме составляет приблизительно 10 нг/мл или более.

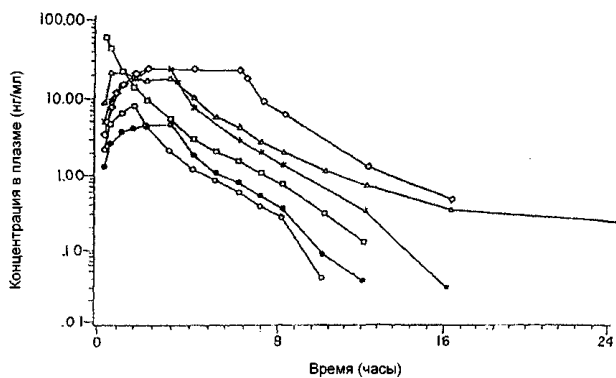
17. Применение по п.16, при котором концентрация триптанового соединения в плазме составляет приблизительно 20 нг/мл или более.



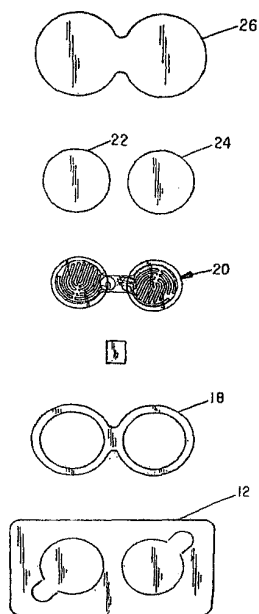
Фиг. 1



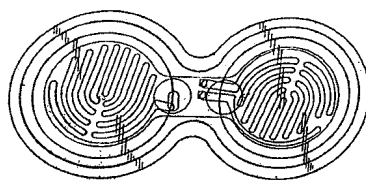
Фиг. 2А



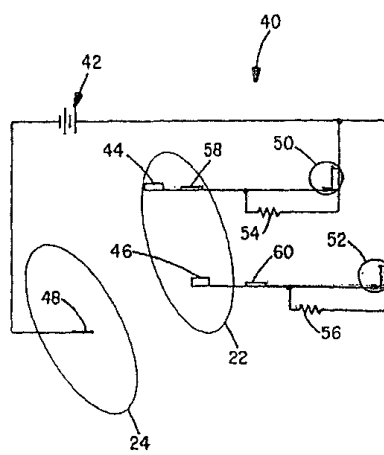
Фиг. 2В



Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4

