



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101472644 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 23

(21) 申请号 200780022405. 3

(22) 申请日 2007. 04. 12

(30) 优先权数据

60/791, 819 2006. 04. 13 US

60/814, 131 2006. 06. 16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 12. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2007/009000 2007. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/120747 EN 2007. 10. 25

(73) 专利权人 纽帕特公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 C·R·安德森 R·L·莫里斯

T·B·塞布里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 王颖煜 付磊

(51) Int. Cl.

A61N 1/30(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1252705 A, 2000. 05. 10, 全文.

US 6312716 B1, 2001. 11. 06, 全文.

CN 1466455 A, 2004. 01. 07, 全文.

审查员 李佳

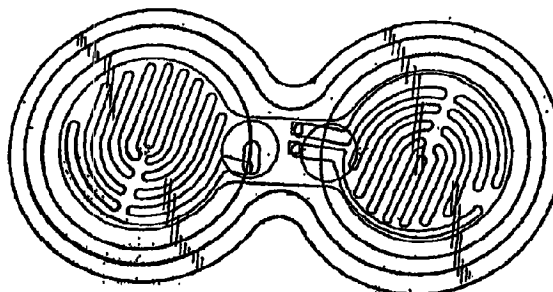
权利要求书1页 说明书17页 附图4页

(54) 发明名称

递送抗偏头痛化合物的透皮方法和系统

(57) 摘要

描述了用于递送抗偏头痛化合物的离子电渗贴剂以及使用该贴剂的方法。



1. 集成离子电渗透皮贴剂,其用于治疗偏头痛,所述离子电渗透皮贴剂包括:
 - (a) 离子电渗透皮贴剂,其含有一定量的呈曲普坦化合物或其盐的形式的活性抗偏头痛剂;与以下组件集成:
 - (b) 电子组件,经配置以提供两阶段模式化递送次序,其包括相对高速率的初始第一阶段递送,接着为较低速率的第二阶段递送,所述贴剂进一步经配置以提供低于 $250\ \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的平均电流密度。
2. 权利要求 1 的贴剂,其中所述电子组件进一步配置以提供波形递送模式,其中受试者通常在低于 1 小时内达到治疗有效剂量水平,且维持水平持续达 1 小时或更多小时。
3. 权利要求 1 的贴剂,其中所述的活性抗偏头痛剂选自舒马曲普坦和那拉曲普坦或其盐。
4. 根据权利要求 2 的贴剂,其中所述电子组件经配置以提供平均电流密度在第一阶段的有效时段为约 0.05 至约 $0.20\ \text{mA}/\text{cm}^2$,并且在所述第二阶段的有效时段为约 0.01 至约 $0.2\ \text{mA}/\text{cm}^2$ 。
5. 根据权利要求 1 的贴剂,其中所述的曲普坦化合物被配制在可流动的水凝胶中。
6. 权利要求 5 所述的贴剂,其中所述的曲普坦化合物是舒马曲普坦。
7. 权利要求 1 所述的贴剂,用于治疗偏头痛、慢性发作性头痛、丛集性头痛、伴随自发性症状的非典型性头痛或其组合。
8. 权利要求 1 所述的贴剂,其中使用所述贴剂递送所述曲普坦化合物的有效浓度导致在贴剂刚刚摘除之后具有 2.50 或更低的平均皮肤红斑分值。
9. 权利要求 8 所述的贴剂,其中所述的使用所述贴剂递送所述曲普坦化合物的有效浓度导致在贴剂刚刚摘除之后具有 2.00 或更低的平均皮肤红斑分值。
10. 权利要求 9 所述的贴剂,其中所述的使用所述贴剂递送所述曲普坦化合物的有效浓度导致在贴剂刚刚摘除之后具有 1.00 或更低的平均皮肤红斑分值。
11. 权利要求 10 所述的贴剂,其中所述的曲普坦化合物是琥珀酸舒马曲普坦。
12. 权利要求 11 所述的贴剂,其中所述贴剂的使用提供血浆浓度为约 $10\ \text{ng}/\text{mL}$ 或更高。
13. 权利要求 11 所述的贴剂,其中所述贴剂的使用提供血浆浓度为约 $20\ \text{ng}/\text{mL}$ 或更高。
14. 权利要求 12 或权利要求 13 所述的贴剂,其中所述血浆浓度被维持达至少 5 小时。
15. 权利要求 1 所述的贴剂,其中所述的曲普坦与所述贴剂的电子组件分离。
16. 权利要求 15 所述的贴剂,其中所述的贴剂具有至少 6 个月的贮存期。
17. 权利要求 1 所述的贴剂,其中所述的贴剂包括电极,该电极不会反应形成所述曲普坦化合物的不溶性盐。
18. 权利要求 17 所述的贴剂,其中所述的电极是锌或者包括锌涂层。
19. 权利要求 1 所述的贴剂,其中所述的贴剂重量小于约 $0.5\ \text{lbs}$ 。
20. 权利要求 19 所述的贴剂,其中所述的贴剂重量小于约 $0.1\ \text{lbs}$ 。
21. 权利要求 7 所述的贴剂,其中所述偏头痛为常见性偏瘫性偏头痛或基底型偏头痛。

递送抗偏头痛化合物的透皮方法和系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求基于于 2006 年 4 月 13 日提交的系列号为 60/791,819 的美国临时专利申请以及于 2006 年 6 月 16 日提交的系列号为 60/814,131 的美国临时专利申请的优先权,二者在此以其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] I. 发明领域

[0005] 本发明总体上涉及通过使用外加电动势 (applied electro motive force, emf) 来透皮递送活性抗偏头痛化合物,该外加电动势通常称为离子电渗法。特别地,本发明涉及用于递送抗偏头痛药物特别是曲普坦 5-羟色胺激动剂的改良的装置,所述曲普坦 5-羟色胺激动剂包括舒马曲普坦和那拉曲普坦。进一步地,本发明提供了可佩戴的离子电渗系统,其可用于提供快速的疼痛缓解和预防疼痛复发的持续作用。

[0006] II. 相关技术

[0007] LeDuc 在 1908 年就描述了离子电渗法,从此在带离子电荷的治疗剂分子如毛果芸香碱、利多卡因和地塞米松的给药方面发现了商业用途。在此给药方法中,带正电荷的离子在电介质电系统阳极部位被驱动穿过皮肤,而带负电荷的离子在电介质系统阴极部位被驱动穿过皮肤。

[0008] 早期及相当长时期,离子电渗装置典型的构成是用胶粘材料贴附于患者的 2 个电极,每个电极通过电线连接到远端的电源,通常是微处理器控制的电子仪器。

[0009] 近年来,已开发出了自含式 (self-contained) 可佩戴的离子电渗系统。这些系统的优点是它们没有外部的电线,体积小得多。这些系统的实例可见于多个美国专利,它们包括美国专利 US4,927,408 ;5,358,483 ;5,458,569 ;5,466,217 ;5,533,971 ;5,605,536 ;5,651,768 ;5,685,837 ;6,421,561 ;6,425,892 ;6,653,014 ;和 6,745,071。这些系统也是由借助胶粘材料固定于患者皮肤的 2 个电极组成。

[0010] 偏头痛是一种侵染全世界成人约 10% 的病症,约 6 亿人发病,单单在美国就有约 2800 万 (L. Morillo. migraine headache. Am Fam Physician. 65 :1871-1873 (2002) ; L. E. Morillo. migraine headache. ClinEvid :1547-1565 (2003) ; 以及 L. E. Morillo. migraine headache. ClinEvid :1696-1719 (2004))。女性患偏头痛的机率是男性的 3 倍 (E. Lawrence. Diagnosis and Management of migraine headaches. Southern Medical Journal. 97 :1069-1077 (2004))。偏头痛与炎性的和扩张的血管有关,导致严重的单侧疼痛,使体力活动恶化 (The International Classification of Headache Disorders. Cephalgia. 24, Supplement 1 : (2004))。除了头痛之外,偏头痛可与多种其它症状有关,它们包括腹泻、末端寒冷、面部苍白、恶心、呕吐以及对外界刺激例如光、声或气味敏感。大约五分之一的偏头痛患者可体验到气味或视觉症状,例如光斑、曲折线、或视觉灰色眩晕 (Cephalgia (2004) and J. Scholpp, R. Shellenberg, B. Moeckesch, and N. Banik. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of Sumatriptan. Cephalgia. 24 :925-933 (2004))。

[0011] 偏头痛通常持续长达 24 小时,但是可为 4 至 72 小时的范围,并且患者通常每月经历一至两次的偏头痛发作。偏头痛可通过许多不同的因素引发,所述因素包括生活应激物,某些食物或饮食习惯,昼夜节律、时程和睡眠方式的改变,和气候例如大气压或海拔的变化,以及月经周期单项激素水平的周期性变化 (Cephalagia(2004) 和 F.D. Sheftell, R.E. Weeks, A.M. Rapoport, S. Siegel, S. Baskin, and F. Arrowsmith. Subcutaneous Sumatriptan in a clinical setting: the first 100 consecutive patients with acute migraine in a tertiary care center. Headache. 34 :67-72(1994))。

[0012] 药理介入法构成了治疗偏头痛的主要方面,并且可用于急性治疗(流产)和预防(预防性的)。轻度的偏头痛通常可有效地用非处方药治疗,所述的非处方药包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、NSAID 和包含咖啡因的复方产品。

[0013] 对于中度至重度急性偏头痛而言,曲普坦类是主要的治疗方法(E. Lawrence(2004))。当在发病过程的早期使用这些药物时,曲普坦类在 2 小时内抑制 80% 以上的偏头痛(J. Scholpp et al. (2004))。然而,可得到若干不同的曲普坦产品,它们在此类别中的不同医药的效能和耐受性不同。曲普坦类还可以以多种制剂(口服、可溶片、鼻喷雾和注射)使用。非口服制剂通常用于有恶心或呕吐的胃肠症状的患者,和/或用于期望更快发挥作用。

[0014] 曲普坦类被认为是通过激活三叉神经血管(trigeminovascular)神经末梢中的 5-羟色胺(5-HT)受体、抑制神经递质(其引起颅血管舒张)释放而起效的。(C.M. 舒马曲普坦)。此外,通过刺激颅血管中的 5-HT 受体,曲普坦类产生有效的血管收缩,并且可减轻偏头痛症状。舒马曲普坦是最普遍开出的曲普坦处方,在 2002 至 2004 年间包括全部曲普坦处方中的大约一半。

[0015] 目前市售的舒马曲普坦制剂均具有优点和缺点。注射制剂和鼻内制剂提供了快速的起效,并且可进一步减少胃肠不适。在大多数患者中注射剂还提供了良好的应答,但产生了较高的最大浓度,这会造成更高的副作用负担。然而,许多患者不喜欢注射剂的不适和不方便以及鼻内制剂的苦味。口服制剂提供了使用的方便性和易用性,但会产生不确定的血药水平和不稳定的应答。所有三种舒马曲普坦制剂均会发生复发(反弹)(P. Tfelt-Hansen. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal Sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. Cephalagia. 18 :532-538(1998))。这种复发的共同问题可能是由于原始事件的持续时间过程超过由当前可得制剂的作用持续时间所致。这尤其是由于在大多数患者中,舒马曲普坦具有仅 2 小时的血清消除半衰期,以及大多数活性药物在 4-6 小时内被消除。

[0016] 近来出版物显示,使用离子电渗法,舒马曲普坦可以有效地被透皮转运(Femenia-font et al, J. Pharm Sci 94, 2183-2186, 2005)。在此项研究中,已发现舒马曲普坦的离子电渗法转运比被动转运的速率高 385 倍。专利 5,807,571 考虑了离子电渗法和被动透皮递送舒马曲普坦和其它 5-羟色胺激动剂。

[0017] 另一近期研究断定,离子电渗法可用于递送抗偏头痛化合物(参见 Vyteris 声明文稿, Sept 20, 2005)。在此项研究中,由通过导线与透皮贴剂连接的电子控制器组成的两-组件系统被用于递送佐米曲普坦(Zolmatriptan)。该公司根据此项研究提供的结果断定,其离子电渗单元的程序控制的能量可为快速起效产生快速的初始递送,而持续的、低水

平的维持剂量可以用于预防头痛的复发。此装置的明显局限在于该递送系统的两-组件结构；控制器与贴剂之间的导线连接对于佩戴是麻烦的事情。此外，如果在单次应用的基础上使用，程序控制器会很昂贵；或者如果在可重复应用的基础上使用，则可能会丢失、污染、损坏等。

[0018] 已设想其它方面，即两步递送方式可用于具有快速起效和持续作用的离子电渗装置。例如专利 5, 207, 752 中描述了两步离子电渗递送方法，该方法可用于产生具有第一阶段的药物递送模式以便迅速达到治疗水平，并且适当定时的第二阶段以较低速度递送以维持血液水平在治疗水平。理论上讲，在实践中使用此技术是困难的，原因是对于每一个体患者，达到和维持治疗水平会具有独特的时限要求。身体大小、药物代谢、治疗血药水平等是关键个体因素，这些个体因素将会影响精确的定时需求，以从高速递送速度转化到较低速度。

[0019] ‘752 专利还描述了使用三步法进一步提高治疗应答速度的方法。在此实施方案中，使用第一高水平电流，这样血药水平将超过平均需求的治疗血药水平，该电流停止一定时间以使血药水平达到最小需求的血药水平，然后低水平电流在在第三点，以便维持较低治疗血药水平。虽然此方法可提供起效的益处，但是该三步法要求复杂的电流控制机构。对于简单的、用完可弃的可佩戴装置所给定的低费用需求，在商业规模的实践基础上，复杂的三步法可能致使该装置成本高得买不起。

[0020] 其它文献公开了用离子电渗法波形递送模式的简单、低价的装置结构。专利 6, 421, 561，其被授予了与本发明相同的受让人，描述了非常简单的电路，其可用于产生低成本的、一次性的贴剂，以自动化方式提供多种电流水平。此文献描述了适用于本发明的电路。

[0021] 因此，如上所述，需要有最佳产品，该产品将寻求提供注射时所见到的快速、全身性的舒马曲普坦给药的优点，但是无需注射并且具有持续稳定的作用，这种作用的持续稳定时间超过了患者偏头痛注射病程的有效时间。

[0022] 发明概述

[0023] 本发明提供可佩戴的离子电渗装置以及操作该装置的方法。该装置和方法均被设计用于以曲普坦化合物的形式递送活性 5-羟色胺激动剂，所述的曲普坦化合物包括，例如，舒马曲普坦、那拉曲普坦及其它例如表 I 中所示的那些，或者它们的盐例如琥珀酸盐、盐酸盐等，它们公认可用于治疗曲普坦化合物应答的状态例如偏头痛。

[0024] 本发明还提供多剂量速率装置，其可提供波形优化的剂量递送模式，该模式可用于提供最小起效时间，同时在此后提供治疗益处的最大时间。使用例如简化两阶段递送模式以产生起始的峰剂量水平，在下降到受试者血中较低维持治疗水平之前，在小于 1 小时之内供应有效量的抗偏头痛剂，本发明提供了此结果。

[0025] 本发明另一重要方面涉及皮肤刺激。众所周知，电流密度应当维持在低位，以便使来自电流的皮肤刺激最小化。通过本发明，实现了期望的优化的给药模式，同时维持安全电流密度水平，由此使皮肤刺激作用最小化。关于这点，已经发现了电流密度的安全水平不同，并且事实上低于文献中建议的水平。安全水平似乎取决于效果，该效果对所用药物、佩戴条件和具体的剂量模式是特异性的。相应地，已经发现，对于本发明转运的药物确定的优选电流密度通常为 25-200 微安培 / 平方厘米，但是在某些情况下可高达约 250 微安培 / 平

方厘米。虽然安全水平被认为是这样的,即其中贴剂刚刚除去之后平均皮肤红斑分值为 2.5 或更低,优选 2.0 或更低的值,最优选 1.0 或更低的值。

[0026] 本发明还提供在离子电渗递送隔室内需要维持递送期间有效递送的曲普坦类的配制含量。已经发现,例如,包含于贴剂中的舒马曲普坦的量必需比期望递送剂量高至少 3 倍,以便提供均匀的递送速率。根据本发明的优选制剂还可以掺入水凝胶物质。该水凝胶用于将药物组分滞留在所述的贮库中,而不像自由流动的液体,其在身体运动期间更容易泄漏。此外,该水凝胶最好以非常粘稠的液体提供,该粘稠的液体使最佳的皮肤接触和最小的皮肤刺激成为可能。优选的粘性液体的实例是 2% 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。

[0027] 受试者血液中活性剂的有效水平将随所用的药物、病况的严重度等而变化。为了此原因,对于持续应用的量和持续时间有多种贴剂剂量可供。

[0028] 已经开发了若干实施方案。在本发明第一实施方案中,提供了装置和递送模式,已发现其对于舒马曲普坦而言是最佳的递送速率,以便于提供两阶段离子电渗透皮装置,其与 50mg 口服递送给药剂型相比具有相似或更优的效果。在第二实施方案中,描述了两阶段装置和递送模式,以提供与 20mg 舒马曲普坦经鼻递送剂型相似或更优效果的剂量。在第三实施方案中,描述两阶段模式用于那拉曲普坦的递送,其与 2.5mg 口服剂型具有相似或更优的效果。

[0029] 尽管一些实施方案使用了两阶段递送模式,在受试者血液中产生初始峰剂量水平,接着为一段较低的持续治疗水平,抗偏头痛剂也可使用单一阶段施用于受试者。然而,如果使用此方法,则此施用的快速初始峰剂量水平可被稍微延迟的持续治疗水平所代替,该持续治疗水平在某些情况下是可取的。

[0030] 本发明一方面涉及使用离子电渗透皮贴剂递送治疗性抗偏头痛剂的方法。一项方法包括 (a) 提供离子电渗透皮贴剂,其含有一定量的待施用的呈曲普坦化合物形式的活性抗偏头痛剂;(b) 使用两阶段模式递送次序,优选为不间断的,并且其可包括相对高速率的初始第一阶段递送,接着为较低速率的第二阶段递送,以提供波形递送模式,在该模式中,受试者通常低于 1 小时内达到治疗有效剂量水平,并且维持水平持续达 1 小时或更多小时。

[0031] 本发明涉及,至少部分地涉及用于递送抗偏头痛剂的离子电渗透皮贴剂,其提供两阶段施用次序,在该两阶段施用次序中,初始或第一阶段递送速率超过第二阶段递送速率,产生波形递送模式。在进一步的实施方案中,所述贴剂可由能量/面积比表征,其平均电流密度低于 $250 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

[0032] 本发明还包括集成离子电渗透皮贴剂以用于递送曲普坦化合物或其盐。该贴剂能够在低于 1 小时内递送有效量的曲普坦化合物给受试者。该贴片能够使曲普坦化合物在受试者中以期望的浓度维持稳态浓度达至少 1 小时。该贴片还使用经选择的这样的电流密度,即该电流基本上不刺激无受损或脱落的皮肤的受试者皮肤。

[0033] 一个实施方案涉及用于递送舒马曲普坦或其盐的离子电渗透皮贴剂,该贴剂使有效量的舒马曲普坦或其盐全身递送到受试者。

[0034] 该贴片可使用多阶段模式递送。一种两阶段模式递送包括平均约 3mA 达约 30 分钟的第一阶段,接着为平均约 1.5mA 达至少 1 小时或更多小时的第二阶段。另一种两阶

段模式化递送包括平均约 1mA 达约 45 分钟的第一阶段,接着为平均约 0.5mA 达约 1 小时或更多小时的第二阶段。

[0035] 另一实施方案涉及用于递送那拉曲普坦或其盐的离子电渗透皮贴剂,其使用两阶段模式化递送,其中所述的两阶段模式化递送包括平均约 1mA 达至少 45 分钟的有效时段的第一阶段,接着为平均约 0.25mA 达至少 1 小时的第二阶段。

[0036] 本发明还涉及治疗受试者的方法,该方法通过使用集成离子电渗贴剂在低于 1 小时内给受试者透皮施用有效量的曲普坦化合物,其中所述的贴剂使用经选择的电流密度,即该电流基本上不会刺激受试者的皮肤。

[0037] 本发明还涉及治疗对曲普坦化合物呈响应状态的受试者的方法,该方法通过给受试者透皮施用稳态浓度的曲普坦化合物达至少 1 小时而实现。在受试者中治疗对曲普坦化合物呈响应状态的方法可以通过完全集成贴剂给受试者透皮施用有效稳态浓度的曲普坦化合物。

[0038] 附图简述

[0039] 在附图中:

[0040] 图 1 是血药浓度水平的图解表示,所述血药浓度水平是根据舒马曲普坦经 3 种方法(即,50mg 口服片剂、应用 0.5mA 总电流达 3 小时的离子电渗给药、和模拟本发明的递送模式)给药测定的;

[0041] 图 2A 说明了平均舒马曲普坦血浆浓度图。在图 2A 中,数据以线性标尺显示。图 2B 显示了使用半对数标尺显示的数据。x-轴上的记号表示每 8 小时间隔 10 等份或每个约 48 分钟。符号:三角形—治疗 1(舒马曲普坦 50mg 口服片剂);正方形—治疗 2(舒马曲普坦 6mg 皮下注射);空心圆—治疗 3(1.0mA 贴片,1.5hr);实心圆—治疗 4(0.5mA 贴片,3.0hr);星形—治疗 5(两个 1.0mA 贴片,3.0hr);菱形—治疗 6(两个 1.0mA 贴片,6.0hr);

[0042] 图 3A 是根据本发明一种可能的实施方案的集成离子电渗透皮贴剂的分解图;

[0043] 图 3B 是显示图 3A 内部部分的贴剂的平面图;和

[0044] 图 4 是可能的用于贴剂(例如图 3A 和 3B 中所示)的电子离子电渗电路的示意图。

[0045] 详细描述

[0046] 以下说明包括有关本发明某些实施方案的详细信息。它们以发明概念的实例存在而不是限制发明。本领域技术人中能够想起的其它实施方案、变型和组合也考虑在本发明的范围内。

[0047] 1. 定义

[0048] 除了用于本申请的在其它地方定义的任何术语,使用以下定义。

[0049] 术语“离子电渗透皮贴剂”包括集成装置,其通过使用电流以促进化合物从贴剂通过受试者皮肤吸收而使得治疗性化合物穿过皮肤施用。特别地,本发明治疗性化合物是曲普坦化合物,其呈适合于使用离子电渗透皮施用的任何形式。

[0050] 术语“集成”表示完全自含式的并且表示贴剂,该贴剂含有药物、电源、以及在单个可佩戴贴剂中用离子电渗法递送药物的所有其它必需组分。因此,术语“集成”表示不需要分开的电源或控制器的贴剂。

[0051] 术语“贮存期”包括一段时间,在该时间内所述完整的贴剂可以在环境温度和湿度水平放置不使用并且仍然可用于执行其预期功能例如施用需要的化合物以治疗受试者。

[0052] 术语“曲普坦化合物”表示曲普坦化合物、曲普坦化合物的衍生物和盐。该术语还包括含有 2-(1H- 吲哚 -3- 基)-N,N- 二甲基乙胺部分的化合物。曲普坦化合物的实例 (其中一些列于表 I) 包括但不限于,阿莫曲普坦 (almotriptan)、夫罗曲普坦 (frovatriptan)、依来曲普坦 (Eletriptan)、佐米曲普坦 (zolmitriptan)、利扎曲普坦 (rizatriptan)、舒马曲普坦 (Sumatriptan)、那拉曲普坦 (naratriptan), 及其药学可接受的盐。

[0053] 术语 " 受试者 " 包括能够具有对曲普坦化合物的响应状态的活有机体 (例如,哺乳动物)。受试者的实例包括人、狗、猫、马、母牛、羊、山羊、大鼠和小鼠。该术语意指包括罹患对曲普坦化合物呈响应状态的受试者。

[0054] 术语“有效量”表示曲普坦化合物的量,该量治疗特定的对曲普坦化合物呈响应状态是有效的。

[0055] 术语“治疗”表示减少或改善对曲普坦化合物呈响应状态的一种或多种症状。其还可表示预防对曲普坦化合物呈响应状态的发生或复发。

[0056] 术语“对曲普坦化合物呈响应状态”表示对阿莫曲普坦呈响应状态、对佐米曲普坦呈响应状态、对利扎曲普坦呈响应状态、对舒马曲普坦呈响应状态、和对那拉曲普坦呈响应状态。该术语还包括偏头痛、常见性偏瘫性偏头痛 (有和无先兆)、慢性发作性头痛、丛集性头痛、偏头痛、基底型偏头痛、和伴随自发性症状的非典型性头痛。通常,对曲普坦化合物呈响应状态是偏头痛。

[0057] 术语“递送”表示从所述贴剂将曲普坦化合物传输到受试者的血液、血浆或脑脊液中。

[0058] 术语“全身递送”表示通过非口服施用递送给受试者。优选的全身施用方法包括透皮施用。

[0059] 术语“递送时间”定义为一段时间,在该时间内所述贴片通过有效地将所述曲普坦化合物用离子电渗法递送到受试者而起效。

[0060] 术语“维持稳态浓度”是指对于特定时间期间维持特定浓度 (例如需要的浓度,例如有效量)。

[0061] 术语“有效时段 (significant portion)”可因上下文而改变。其可表示至少 30% 的递送时间或更长,至少 40% 的递送时间或更长,至少 50% 的递送时间或更长,至少 60% 的递送时间或更长,至少 70% 的递送时间或更长,至少 75% 的递送时间或更长,至少 80% 的递送时间或更长,至少 85% 的递送时间或更长,至少 90% 的递送时间或更长,或至少 95% 的递送时间或更长。

[0062] 术语“基本上不会刺激受试者的皮肤”表示导致在贴剂除去之后约 2 小时皮肤红斑分值为 2.50 或更低、2.00 或更低、或者 1.00 或更低的贴剂。在一些实施方案中,措辞“基本上不会刺激受试者皮肤”包括在贴剂刚除去之后该贴剂导致皮肤红斑分值为 2.50 或更低、2.00 或更低、或者 1.00 或更低。

[0063] 术语“透皮”包括递送方法,该方法穿过受试者的皮肤而不是刺穿受试者的皮肤而发生。

[0064] 2. 本发明的离子电渗贴剂

[0065] 本发明的一方面涉及用于递送曲普坦化合物或其盐的集成离子电渗透皮贴剂。在一个实施方案中,集成贴剂包括电子组件、曲普坦化合物、和胶粘背衬层。

[0066] 曲普坦化合物在血液中维持有效量的浓度将根据所用的化合物而变化。如图 1 所示,在舒马曲普坦的情况下,10-20ng/mL 的初始剂量通常是有效的。然而,15 至 20ng/mL、或许 22.5ng/mL 的初始浓度可能是需要的。

[0067] 表 I 显示另外的曲普坦药代动力学,其中 $C_{\max}$ 是患者血液中的期望的最大浓度, AUC 是总剂量。

[0068] 表 I 曲普坦药代动力学

[0069]

药物	$C_{\max}$ ng/mL	AUC ng. hr/mL
阿莫曲普坦	52	310
夫罗曲普坦	5	45
依来曲普坦	200	1,300
那拉曲普坦	8	75
利扎曲普坦	22	78
佐米曲普坦	4	20

[0070] 可以用于本发明方法和贴剂的曲普坦化合物的药学可接受的盐的实例包括但不限于,氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、月桂酸盐、十二烷酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、椰子油酸盐 (coconate)、behenate、油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、二十碳五烯酸盐、二十碳六烯酸盐、二十二碳五烯酸盐、二十二碳六烯酸盐、类二十烷酸盐等。一种成功使用的曲普坦化合物是舒马曲普坦琥珀酸盐。在某些实施方案中,曲普坦化合物的盐可以选择这样的,即其不会与该贴剂中的其它组件例如金属电极反应。在某些实施方案中,选择这样的盐可能是有益的,即其与本发明贴片中的金属组件接触时不会形成明显量的不溶性残余物。

[0071] 本发明离子电渗贴剂的一项益处是,它是集成的并且是可佩戴的和重量轻的。集成离子电渗贴剂的一个实例显示于图 3A 的分解图以及图 3B 的部分分解的组装图。该装置,总体为 10,包括释放衬里 12 的底部覆盖层。盐水和药物贮库分别标明为 24 和 22。提供双挡环 (double retaining ring) 覆盖层 18,其可以是泡沫材料。层 20 中显示的电源和全部电子组件更详细地显示于图 4 所示的电路图中。最后,外层或覆盖保护层显示为 26。

[0072] 图 4 描绘了适用于图 3A 和 3B 的贴剂实施方案或者根据本发明的其它贴剂的概略电路图。该图总体以 40 显示,包括电源 42,该电源 42 包括多个连续连接的 (可能为 3 至 5) 3- 伏特锂钮扣电池,其可以为 Panasonic CR2016 或类似的电池。一对空间上隔离的阳极 (其优选含有锌) 显示为 44 和 46。所述阳极可以为不相等的容量。例如阳极 44 可具有 90mA min 的容量,而阳极 46 可具有 540mA min 的容量。该电路还包括阴极 48 或者惰性电极 (其可以为氯化银),一对控制晶体管显示为 50 和 52,它们分别与平行电阻器 54 和 56 连接。所述的晶体管例如可以是 Fairchild 半导体 MMBF5457 或等同物。电阻器 54 和 56 是有大小的,以调整电流到需要的值例如 1.5mA。每个阳极可以通过暴露的银“佩带条 (wearbar)”与电路连接,该佩带条如 58 和 60 所示的,它们各自由可消耗的传导条的薄层 (通常为银) 组成,其在通过消耗断开时切断并分离相关连接的阳极。此装置和技术说明并描述于授予与本发明相同受让人的 USPN 7,013,769 中,并且其全部内容为任何目的并入本文。这些根据预先设计的容量提供了主动的断开。

[0073] 在图 3A、3B 和 4 所述的实施方案中,所述贴剂的激活是在除去底部覆盖层或释放

衬里 12 之后通过应用于患者的皮肤来实现的。这完成了电路并且激活了离子电渗过程。在图 4 的电路的情况下,初始治疗物质是从两个平行连接的阳极 44 和 46 供应的,以提供初始冲击量或大剂量剂量的治疗药物。较低容量阳极 44 耗尽,并且在预定时间之后通过消耗相关连接的佩带条 58 而被切断。此后,继续供应来自阳极 46 的治疗剂量(它可能是阳极 44 的容量的许多倍)。以此方式,佩带者可以施用初始相当高的早期起始剂量,接着在更长的期间施用持续的维持剂量。当然,时间和量可以在宽泛范围值内变化,并且可以理解,图 4 电路除了是一种可能的电路外它是说明性的。对于本领域技术人员而言可以想到许多其它的构造。

[0074] 在本发明的贴剂中可以使用多种电极组合。例如,贴剂应当包括激活电极,或者与曲普坦化合物或抗偏头痛化合物无明显反应而形成不溶性盐的电极。锌或者与锌反应性相似的金属是优选的。作为说明,非限制性的,该电极可以是锌的、锌涂层的或含锌的。

[0075] 一方面,本发明还涉及用以递送舒马曲普坦或其盐的离子电渗透皮贴剂。该贴剂可使用两阶段模式化递送,如在图 4 的说明性电路实施方案中的。此实施方案可以包括平均约 3mA 达约 30 分钟的第一阶段,接着为平均约 1.5mA 达至少 1 小时或更多小时的第二阶段。在一个实施方案中,所述第一阶段为约 30 分钟并且所述第二阶段为约 5.5 小时。

[0076] 根据其它实施方案,贴剂可以配置应用其它时间变量图,该图包括不同速率和时间的多阶段模式化递送,并且可以包括两个以上阶段。多阶段递送显示了在血药浓度水平中的峰或脊,该多阶段递送还可称为“波形模式”,并且此两阶段模式中的一种描述于图 1。

[0077] 本发明的贴剂有相对较轻的重量。根据本发明的离子电渗贴剂重量可小于约 0.51bs、小于约 0.41bs、小于约 0.31bs、小于约 0.21bs、小于约 0.11bs、或小于约 0.051bs。或者,该贴剂可以重量小于约 500 克、小于约 400 克、小于约 300 克、小于约 200 克、小于约 100 克、小于约 50 克、小于约 25 克、或甚至小于约 10 克。

[0078] 该治疗性的抗偏头痛或曲普坦化合物与该贴剂的电子组件分开贮藏是有益的。术语“分开”是指其中贴剂的电子部分在该贴剂被激活之前不与药物接触的贴剂。

[0079] 本发明使用分开贮藏治疗化合物的离子电渗贴剂的益处在于,该贴剂具有更长的“贮存期”,并且可以贮存到受试者罹患对曲普坦化合物呈响应状态或处于罹患对曲普坦化合物呈响应状态的风险。在某些实施方案中,本发明贴剂的贮存期为至少 1 个月或更长、至少 2 个月或更长、至少 3 个月或更长、至少 4 个月或更长、至少 5 个月或更长、至少 6 个月或更长、至少 7 个月或更长、至少 8 个月或更长、至少 9 个月或更长、至少 10 个月或更长、至少 11 个月或更长、至少 1 年或更长、至少 18 个月或更长、或至少 2 年或更长。

[0080] 3. 使用本发明贴剂治疗受试者的方法

[0081] A. 曲普坦化合物递送的一般方法

[0082] 本发明另一方面涉及治疗对曲普坦化合物呈响应状态的受试者的方法,该方法通过根据时间变量或稳态方案给受试者施用曲普坦化合物达至少 1 小时,其中所述的化合物是通过离子电渗贴剂施用的。

[0083] 本发明的贴剂能够在小于约 2 小时、小于约 90 分钟、小于约 1 小时、小于约 45 分钟、小于约 30 分钟或小于约 20 分钟内给受试者递送有效量的曲普坦化合物。

[0084] 在一个实施方案中,该具体的曲普坦化合物是舒马曲普坦,并且该有效量是对治疗偏头痛有效的。在此情况下,在所述受试者的血液或血浆中,舒马曲普坦的有效量可以是

约 10ng/mL 或更大、约 11ng/mL 或更大、约 12ng/mL 或更大、约 13ng/mL 或更大、约 14ng/mL 或更大、约 15ng/mL 或更大、约 16ng/mL 或更大、约 17ng/mL 或更大、约 18ng/mL 或更大、约 19ng/mL 或更大、约 20ng/mL 或更大、约 21ng/mL 或更大、约 22ng/mL 或更大、或者约 22.5ng/mL 或更大的浓度。在其它实施方案中,舒马曲普坦的有效量是大于约 5mg、大于约 10mg、或者大于约 15mg。

[0085] 在一个实施方案中,本发明涉及离子电渗透皮贴剂以用于递送曲普坦化合物,例如舒马曲普坦或其盐,其中该贴剂使有效量的舒马曲普坦或其盐全身递送到受试者。

[0086] 在其它实施方案中,该贴剂维持受试者血液中曲普坦化合物的稳态浓度达至少 1 小时、达至少 2 小时、达至少 3 小时、达至少 4 小时、或者达至少 5 小时或更多。

[0087] 在更进一步的实施方案中,该贴剂能够在小于约 1 小时内递送有效量的舒马曲普坦。

[0088] 在其它实施方案中,在受试者血液中的曲普坦化合物的浓度由平均浓度波动约 10ng/mL 或更低、约 9ng/mL 或更低、约 8ng/mL 或更低、约 7ng/mL 或更低、约 6ng/mL 或更低、约 5ng/mL 或更低、约 4ng./mL 或更低、约 3ng/mL 或更低、约 2ng/mL 或更低、约 1ng/mL 或更低、或者约 0.5ng/mL 或更低。

[0089] B. 施用:

[0090] 本发明还涉及治疗受试者的方法,该方法在低于 1 小时内通过使用集成离子电渗透贴剂给所述受试者透皮施用有效量的曲普坦化合物。该贴剂使用经选择的电流密度,使得该电流基本上不会刺激正常受试者的皮肤。该贴剂可以使用 0.25mA/cm² 或更低的平均电流密度持续该曲普坦化合物递送时间的有效时段。

[0091] 本发明还涉及在受试者中治疗对曲普坦化合物呈响应状态的方法。该方法包括使用集成贴剂给所述受试者透皮施用有效稳态浓度的曲普坦化合物。在一个实施方案中,该有效浓度为至少 20ng/mL。

[0092] 本发明还涉及治疗对舒马曲普坦呈响应状态的受试者的方法。该方法包括给所述受试者透皮施用有效量(例如,约 5mg 或更大、或者约 10mg 或更大)的舒马曲普坦或其盐,这样该受试者被治疗。该透皮施用可包括使用离子电渗透贴剂。

[0093] 在进一步的实施方案中,所述的曲普坦化合物是阿莫曲普坦,并且所述的有效量得到 C_{max} 为约 30-80ng/mL、约 35-75ng/mL、约 40-70ng/mL、约 45-65ng/mL、约 50-60ng/mL 或约 50-55ng/mL。在另一实施方案中,所述的有效量得到 AUC 为约 200-400ng.hr/mL、约 225-375ng.hr/mL、约 250-350ng.hr/mL、约 275-325ng.hr/mL、或约 300-350ng.hr/mL。

[0094] 在进一步的实施方案中,所述的曲普坦化合物是夫罗曲普坦,并且所述的有效量得到 C_{max} 为约 1-10ng/mL、约 2-9ng/mL、约 3-8ng/mL、约 4-6ng/mL 或约 5ng/mL。在另一实施方案中,所述的有效量得到 AUC 为约 10-80ng.hr/mL、约 15-75ng.hr/mL;约 20-70ng.hr/mL;约 25-65ng.hr/mL;约 30-60ng.hr/mL;约 35-55ng.hr/mL;约 40-50ng.hr/mL 或约 45ng.hr/mL。

[0095] 在再另外的实施方案中,所述的曲普坦化合物是依来曲普坦,并且所述的有效量得到 C_{max} 为约 50-400ng/mL、约 75-375ng/mL;约 100-325ng/mL;约 125-300ng/mL、约 150-250ng/mL、约 175-225ng/mL、或者约 200ng/mL。在另一实施方案中,所述的有效量得到 AUC 为约 700-1,900ng.hr/mL;约 800-1,800ng.hr/mL;约 900-1,700ng.hr/mL;

约 1000-1,600ng. hr/mL ; 约 1100-1,500ng. hr/mL ; 约 1,200-1,400ng. hr/mL ; 或者 约 700-1,900ng. hr/mL。

[0096] C. 使用多阶段或波形模式递送曲普坦化合物的方法

[0097] 本发明还涉及使用离子电渗透皮贴剂递送治疗性抗偏头痛剂的方法。在一个方面,本发明的方法包括 (a) 提供离子电渗透皮贴剂,其含有一定量的待施用的呈曲普坦化合物形式的活性抗偏头痛剂;(b) 使用两阶段模式递送次序,其可以为不间断的,并且其可包括相对高速率的初始第一阶段递送,接着为较低速率的第二阶段递送,以提供波形递送模式,在该模式中,受试者通常在低于 1 小时内达到治疗有效剂量水平,并且维持水平持续达 1 小时或更多小时。

[0098] 图 1 是血药浓度水平的比较说明,所述的血药浓度水平是在舒马曲普坦通过 50mg 口服片剂、应用 0.5mA 的总电流达 3 小时后的离子电渗法给药、以及模拟从 0.5mA 试验的药代动力学评价产生的优选递送速率模式给药之后测定的。波形模式说明了使用高电流是如何产生快速起效的,以及与口服给药相比如何获得持续作用以改善作用持续时间的。快速的峰水平,接着持续较低的维持水平是通过简单的两步骤电流模式实现的,并且不需要中间的切断循环。

[0099] 在进一步的实施方案中,所述第二阶段包括平均约 1.5mA 达至少 2 小时的有效时段。在另一实施方案中,在所述第一阶段的有效时段所述的平均电流密度为约 0.05 至约 0.2mA/cm² (例如,约 0.1mA/cm²)。在另一进一步的实施方案中,在所述第二阶段的有效时段所述的平均电流密度为约 0.01 至约 0.2mA/cm² (例如,约 0.05mA/cm²)。

[0100] 在舒马曲普坦递送的进一步模拟中,使用 3mA 的电流水平达 45 分钟 (第一阶段),接着是 1.5mA 的维持电流达 5 小时 (第二阶段)。此递送模式可用于透皮贴剂,其与口服给药相比更优。

[0101] 对于舒马曲普坦的有益的递送模式的其它模拟显示提供比经鼻给药更优的剂量。在此构造中,使用 1mA 的电流水平达 45 分钟 (第一阶段),接着 0.5mA 的维持电流达 1 小时或以上、2 小时或以上、3 小时或以上、4 小时或以上、5 小时或以上 (第二阶段)。随着约 5 小时的第二阶段,此递送模式将提供约 3mg 的总剂量。在进一步的实施方案中,在第一阶段的有效时段用于此实施方案中的平均电流密度为约 0.05 至约 0.2mA/cm²。在进一步的实施方案中,在第二阶段的有效时段平均电流密度为约 0.01 至约 0.2mA/cm²。在另一进一步的实施方案中,第二阶段平均约 0.5mA 达至少 2 小时、3 小时、4 小时、或 5 小时的有效时段。

[0102] 对于那拉曲普坦的递送模式的实例,其可提供比口服给药更优的透皮贴片,使用 1mA 的电流用于 1 小时的时间段 (第一阶段),接着 0.25mA 的电流达至少 1 小时、至少 2 小时、至少 3 小时、或至少 4 小时的时间 (第二阶段),以提供约 2mg 的总剂量 (当第二阶段持续约 4 小时)。

[0103] 实施例 I

[0104] 本实施例涉及一项评价根据本发明的离子电渗法的舒马曲普坦递送系统或贴剂的药代动力学和安全性特征的研究,以便实现在偏头痛治疗中尚未满足的需要。使用离子电渗法技术,将舒马曲普坦通过一种薄的、一次性的、单次使用的装置递送,该装置有自含式的伽戈尼 (galvanic) 电能电池电源和小的圆片-薄锂电池。每个舒马曲普坦贴剂用胶粘剂附着于皮肤上,并且设计成全身递送固定量的舒马曲普坦,其通过电极的设计来控制。

此系统在复发头痛的数小时内将提供快速和恒定的治疗血药水平而不必注射。

[0105] 递送系统（贴剂）

[0106] 使用已知的可佩戴的电子一次性药物递送技术（WEDD[®]），该递送系统使用电源和控制电路。此装置的实例显示于上文所述图 3A、3B 和 4。使用 WEDD，医药被递送的速率通过递送和回路电极垫之间的外施电压而被调节，而电流控制是通过组合到每一个贴剂中的集成电阻和 / 或晶体管而被调节。该 WEDD 设计是简单的，并且能够产生可佩戴的、一次性的离子电渗贴剂。

[0107] 对于用 WEDD 技术制造的多种贴剂已完成了多项科学研究。关于递送的总剂量和渗透的深度，用 WEDD 递送地塞米松磷酸钠已经用人志愿患者作了描述（C. R. Anderson, R. L. Morris, S. D. Boeh, P. C. Panus, and W. L. Sembrowich. Effects of iontophoresis current magnitude and duration on dexamethasone deposition and localized drug retention. *PhysTher.* 83 :161-170 (2003) 以及 A. Chaturvedula, D. P. Joshi, C. Anderson, R. Morris, W. L. Sembrowich, and A. K. Banga. Dermal, subdermal, and systemic concentrations of granisetron by iontophoretic delivery. *PharmRes.* 22 : 1313-1319 (2005)）。WEDD 技术还被用于在人志愿者中递送芬太尼，其中证实，芬太尼的最小有效浓度在施用 30 分钟之后测到。最近，针对格拉司琼和降钙素的递送，已经报道使用无毛大鼠用 WEDD 技术研究药代动力学（PK）（A. Chaturvedula et al. (2005) and A. Chaturvedula, D. P. Joshi, C. Anderson, R. L. Morris, W. L. Sembrowich, and A. K. Banga. In vivo iontophoretic delivery and pharmacokinetics of salmon calcitonin. *Int J Pharm.* 297 :190-196 (2005)）。根据体外研究的结果，通过离子电渗贴剂递送的药量通常有望与应用的电流和历经一定时间维持零级递送速率成比例（即，1m Amp 应当递送约 1mg/小时的舒马曲普坦）。

[0108] 方法

[0109] 贴剂设计

[0110] 用于本项研究的递送系统是设计用于舒马曲普坦透皮离子电渗法递送的原型系统。对于此项临床研究，药物制剂是约 1cc 的琥珀酸舒马曲普坦的水溶液（4%，以重量计）。该溶液在使用时间的 24 小时之内在病房现场制备。用离子电渗法递送离子化药物，通过该系统的第二组件穿过角质层，设计的离子电渗法药物递送装置以 0.5 或 1.0mA 递送电流持续 1.5、3.0 或 6.0hr，如下文详述的。该装置使用电流调节晶体管，并且至多四个 3 伏特钮扣电池附着于 Zn 阳极和 AgCl 阴极。将该药物溶液分配到与阳极连接的吸收垫中。将生理盐水置于与阴极连接的吸收垫中。当该装载的贴剂用周边胶粘剂固定并且施用于皮肤时，开始电流流动和药物递送。当在该研究方案确定的时间摘除该贴剂时递送停止。对于本研究，根据先前的体外模型，所有的贴剂被设计来递送理论剂量的每 mA/hr 为 1mg 的药物。

[0111] 研究计划

[0112] 本研究是舒马曲普坦的两个原型离子电渗贴剂的药代动力学的随机的、单中心、单剂量、4-期、先导研究，其是与 6mg 皮下注射和口服作为琥珀酸盐的舒马曲普坦（碱）的 50mg 片剂的药代动力学相比较的。对该贴剂进一步评价了两个另外的时期。受试者在过夜禁食之后接受 1000 小时 ± 1 小时的全部治疗。受试者给药之前 3 小时吃早餐，给药之后 2.5 小时吃午餐，给药之后 7.5 小时吃晚餐，以及在给药之后 6.5 和 12 小时吃点心。将该贴

剂置于受试者上背部的一个洁净的、相对无毛发的区域。对于同时放置两个贴剂的情况，患者背部的每一侧放置一个。

[0113] 受试者

[0114] 选择年龄为 18 至 50 岁的 8 名健康成年受试者（4 名男性和 4 名女性）参与本研究。在进入研究之前两周内受试者未接受其它药物（处方药或非处方药）。本项研究在 6 个禁闭的时期进行，各自持续约 2 天。所有受试者在第 1 天早晨开始禁闭，并保持受限制直至每一给药周期给药之后约 24 小时。在每次给药时期之间至少为 3 天。

[0115] 条件

[0116] 在相同受试者中有 6 个测试的制剂以比较全部制剂。治疗条件包括：

[0117] 治疗 1：舒马曲普坦 50mg（为琥珀酸盐）口腔快速崩解片剂（ImigranFtab® 50）

[0118] 治疗 2：舒马曲普坦 6mg（为琥珀酸盐）皮下注射

[0119] 治疗 3：-1.0mA 贴剂，10cm² 面积，1.5hr- 理论剂量为 1.5mg 的舒马曲普坦

[0120] 治疗 4：-0.5mA 贴剂，10cm² 面积，3.0hr- 理论剂量为 1.5mg 的舒马曲普坦

[0121] 治疗 5：-两个 1.0mA 贴剂，每个 10cm²，3.0hr- 理论剂量为 6.0mg 的舒马曲普坦

[0122] 治疗 6：-两个 1.0mA 贴剂，每个 10cm²，6.0hr- 理论剂量为 12.0mg 的舒马曲普坦

[0123] 安全性测定

[0124] 包括以下变量作为安全性端点：不良事件反映到身体系统，优选术语使用 MedDRA 词典、皮肤红斑、生命体征、ECG 以及包括血液学和临床化学的临床实验室检测。在筛查时（在第一次给药之前不超过 28 天）以及在每一次给药的第 -1 天进行临床实验室检测，包括 HBsAg、HCV-Ab、HIV-Ab 1+2、妊娠试验（仅女性）、乙醇呼吸试验和药物筛查（除 HBsAg、HCV-Ab、HIV-Ab 1+2 外，其仅在筛查时进行）。包括血压、心率和温度的生命体征还在给药前以及给药后 30 分钟、1、2、6 和 12 小时及 24 小时作了评价。由于局部皮肤可能对来自贴剂的胶粘剂、电流或药物的反应，在摘除贴剂以及摘除之后 24 小时还评价了皮肤红斑分值（表 I）。使用 5- 点评分系统评价皮肤刺激性以量化存在于贴剂使用位置的红斑程度。就用于 5- 点序数标度的名义分类而言，此分值是一贯的，所述的序数标度是由环境保护局（Environmental Protection Agency, EPA）在其健康影响试验指南中针对急性经皮刺激性中推荐的。在筛查时进行全面体格检查。对于 6 个给药周期的每个，在筛查时，入院第 -1 天和给药前，给药后 30 分钟、1、2、6、12 和 24 小时评价生命体征。此外，在筛查时以及 4 期和 6 期的各自的第 2 天，进行心电图。在筛查时，入院第 -1 天和给药前，给药后 30 分钟、1、2、6、12 和 24 小时，对四个给药周期的每个评价生命体征。

[0125] 药代动力学测定

[0126] 给药之后收集血样，以测定血浆舒马曲普坦浓度。使用经验证的 HPLC-MS/MS 方法（PPD, Middleton, VA）分析血浆样品。评价每一制剂的药代动力学特征，包括计算从 0 至 24 小时的药物浓度 - 时间曲线下面积（AUC₀₋₂₄）、由最后可测定的浓度推知到无穷时的药物浓度 - 时间曲线下面积（AUC_∞）、最大药物浓度的时间（T_{max}）、最大的测定的药物浓度（C_{max}）、全身清除率（Cl）和终末清除半衰期（T_{1/2}），其使用有非线性最小二乘回归分析法的模型独立法。根据离子电渗法递送提供零级递送速率的假设，使用由 6mg sc 注射所获得的清除率来计算离子电渗法递送期间递送的剂量。在离子电渗法应用期间递送的剂量是使用以下方程计算的：

[0127] $F \times \text{递送的剂量} = \text{AUC}_{0-\infty} \text{离子电渗法} \times \text{sc 清除率}$,

[0128] 其中 F 等于吸收到体循环中的剂量的份数。另外,临床化学和血液学特征是在筛查时以及每个给药周期之前获得。对于四个给药周期的每个,在给药后 0、15、30 分钟和 1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16 和 24 小时时,收集 16 个血样。测试了舒马曲普坦贴剂的四个制剂。参比治疗包括皮下注射 6mg 舒马曲普坦和以单个 50mg 片剂口服 50mg 舒马曲普坦递送。对于皮下和口服制剂,剂量以舒马曲普坦游离碱表示。

[0129] 结果

[0130] 受试者

[0131] 每一方案中,总计 8 名受试者接受研究药物,8 名受试者完成该研究。全部研究的受试者为高加索人种,其平均年龄为 32.3 岁。

[0132] 药代动力学

[0133] 将舒马曲普坦贴剂的四个制剂与可注射和口服制剂比较。对于每一制剂,包括 $\text{AUC}(0-\infty)$ (ng·hr/mL)、 $\text{AUC}(0-24)$ (ng·hr/mL)、 CL (L/hr)、 C_{max} (ng/mL)、 T_{max} (hr)、 $\text{T}_{1/2}$ (hr) 的全部药代动力学参数列于表 III 中。首先,将 50mg 口服制剂(治疗 1)和 6mg 舒马曲普坦注射剂(治疗 2)与贴剂比较,该贴剂递送 0.5mA 达 3 小时(治疗 3)或者 1mA 达 1.5 小时(治疗 4)。对于 1mA 贴剂经 1.5 小时和 0.5mA 贴剂经 3 小时的递送药物的量为 1.45mg,相比较的理论剂量为 1.5mg。这些数据显示,对于两种贴剂条件的平均 AUC_{0-24} 和 C_{max} 明显低于口服或注射。在实施例的此部分,两种贴剂的 AUC 均为口服的约 20%和注射的约 27%。 C_{max} :对于治疗 3,为口服的 30%和注射的 14%;对于治疗 4,为口服的 20%和注射的 5%(表 II)。根据贴剂治疗 3 和 4 的有利的安全性特征和最小皮肤刺激性,开始了两项额外的治疗。治疗 5 是从一对 1mA 贴剂递送总计 2mA 达 3 小时,治疗 6 是从一对 1mA 贴剂递送 2mA 达 6 小时。治疗 5(3 小时,2mA 贴剂)得到 AUC 值,该 AUC 值为 50mg 口服制剂的约 86%以及 6mg 注射制剂的约 122%。治疗 6(6 小时,2mA 贴剂)得到 AUC 值,该 AUC 值为 50mg 口服制剂的约 182%以及 6mg 注射制剂的约 257%。对于治疗 5, C_{max} 为口服的 108%以及注射的 48%;对于治疗 6, C_{max} 为口服的 131%以及注射的 59%。

[0134] 趋势

[0135] 贴剂的 AUC 作为电流-时间间隔的函数按比例增加,而 C_{max} 与电流成比例。施用贴剂时,贴剂的表现 T_{max} 范围为 1.5 至 4.1 小时,与时间长度呈比例。由于用贴剂的舒马曲普坦持续的坪水平, T_{max} 不是口服和注射制剂中所指的峰。此外,对于全部贴剂制剂,在约 1.5 小时时达到最大血清浓度,并且维持在此水平直到摘除贴剂。3 小时和 6 小时 2mA 贴剂维持舒马曲普坦水平在 10ng/mL 以上分别达到 4 和 7 小时,相比之下口服约为 3 小时以及注射约为 1.5 小时(图 1)。因此,本发明的贴剂能够维持预期的治疗性舒马曲普坦水平达到比 6.0mg 注射制剂的 4 倍还长并且为 50mg 口服制剂的两倍,提供了基本上比两种制剂都长的治疗持续时间。皮下制剂的消除半衰期约为 2 小时。摘除贴剂之后的消除半衰期也为 2 小时,并且对所有不同的治疗都是类似的。

[0136] 安全性

[0137] 本发明的贴剂通常耐受良好,比 6mg 皮下注射具有更少的不良事件。对于贴剂比其它制剂更普遍的不良事件仅仅记录到较小的局部感觉和在贴剂位置的反应。当然,衬垫皮肤接触区域可以根据需要而改变,以调节电流密度并减少皮肤刺激的可能性。

[0138] 皮肤红斑

[0139] 皮肤红斑分值记录于表 IV。对于治疗 6, 在预定时间之前 34 分钟时, 一名被要求 6.0 小时两个 1mA 贴剂的受试者离开, 原因是贴剂位置不适。对于治疗 6, 在三名受试者中, 药物和盐水溶液看来出现了泄漏。从贴剂泄漏的溶液可能导致在该贴剂中电流密度不均匀, 增加电流密度的区域导致一些刺激性。研究者断定液流的泄漏可能影响三名受试者的红斑分值。

[0140] 生命体征、临床实验室测定和 ECG

[0141] 在此实施方案中, 以体格检查、心电图、临床实验室检测、或生命体征检测作为不良事件未报道异常发现。

[0142] 讨论

[0143] 该实施例证明了根据本发明的用于抗偏头痛医药舒马曲普坦的离子电渗贴剂递送系统的药代动力学数据 and 安全性特征。通过提供最广泛开处方和优选的曲普坦的更少量侵入全身递送, 此系统有可能填补偏头痛护理方面未满足的需求。由于它是透皮制剂, 它规避了在发作期间对服用口服药物的担忧, 所述的发作可能有恶心和呕吐, 通常与在突出的或存在的症状中的胃轻瘫有关。

[0144] 此外, 离子电渗贴剂系统可以递送稳态的、治疗药物水平, 其比皮下注射剂或鼻用制剂所达到的时期明显更长。这在帮助患者避免复发方面是特别重要的, 所述的复发可能是由于弹丸浓注注射的快速代谢, 该快速代谢是由舒马曲普坦的短的半衰期引起的。

[0145] 改善的药物递送系统代表了一种合理的、价格实在的和有利的备选方案, 用以设法开发具有更长半衰期的同样有效的医药 (M. Hans, L. Dan, K. Winey, A. Lowman, 和 S. J. Siegel. Daily to Annual Biodegradable Drug Delivery Strategies for Psychoactive Compounds :. In S. K. Mallapragada (ed.), Handbook of Biodegradable Polymeric Materials & Applications, American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004), 以及 S. Siegel. Extended Release Drug Delivery Strategies in Psychiatry : Theory to Practice. Psychiatry 2005. 2 : 22-31 (2005))。其还避免遭受皮下制剂注射疼痛以及严重不愉快的味道, 通常报道这种味道来自鼻用制剂。贴剂的其它益处包括较低的 C_{max} 和相当的 AUC, 得到更安全的递送模式, 具有更低严重性的和更少的副作用。在本项研究中, 比之于注射制剂, 在贴剂情况下后者明显具有更少的不良事件。

[0146] 贴剂证明了电流与预期递送的舒马曲普坦之间的线性关系, 确认了前述开发期间的体外模式 (C. R. Anderson et al. (2003) ; G. A. Lattin, R. V. Padmanabhan, 和 J. B. Phipps. Electronic control of iontophoretic drug delivery. Ann N Y Acad Sci. 618 : 450-464 (1991) ; 以及 C. Anderson, S. Boeh, R. Morris, W. Sembrowich, 和 P. Panus. Quantification of Total Dexamethasone Phosphate Delivery by Iontophoresis. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 7 : (2003))。用 1.5mA-hr 贴剂的初始试验 (1mA 达 1.5hr, 或者 0.5mA 达 3hr) 产生非常好的耐受性。根据用初始贴剂设计的高度耐受性, 以更高电流 - 时间间隔测定了后续的贴剂。递送 6 和 12mA hr 的贴剂产生更有利的舒马曲普坦全身模式, 用 2mA—6hr 设计以维持 10ng/mL 的目标水平的速度递送药物达到 7hr 以上, 这支持了这样的假设, 即, 离子电渗法的舒马曲普坦贴剂可能能够维持治疗上适当的稳态药物水平, 该稳态药物水平比 50mg 口服或 6mg 注射制剂通常可能的稳态药

物水平维持更长的时间间隔。

[0147] 应当指出,本研究中的口服制剂比预期的产生更长久的终末消除半衰期。口服制剂的表观 $T_{1/2}$ 为 5.9hr,可能是由于受试者在给药之前或之后允许饮食。此外,终末半衰期可能比先前报道的表现得更大,原因是所用的 LCMS 方法的高灵敏度(定量限 = 0.20ng/mL),导致临床不显著的水平量化,并且可能反映出存在深隔室 (C. Duquesnoy, J. Mamet, D. Sumner, 和 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), 以及 S. Jhee, T. Shiovitz, A. Crawford, 和 N. Cutler. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents : a comparative review. Clin Pharmacokinet. 40 :189-205 (2001)。

[0148] 表 II :用于认定来自贴剂的皮肤刺激性程度的红斑等级。

[0149]

分值	定义
0	无红斑
1	最小的红斑
2	中度的红斑,有清楚的边界
3	强烈的红斑,有或无浮肿
4	强烈的红斑,有浮肿和发疱 / 糜烂

[0150] 表 III :呈现了贴剂与口服和注射制剂相比的药代动力学结果。舒马曲普坦药代动力学数据算术平均值 (CV%)

[0151]

	比较对象		NP101 贴剂			
治疗	1	2	3	4	5	6
理论剂量			1.5mg	1.5mg	6.0mg	12.0mg
递送的剂量	50.0mg	6.0mg	1.45mg	1.45mg	7.4mg	15.7mg
PK 参数	P.O. (n=8)	sub-q (n=8)	1.5hr 1mA (n=8)	3.0hr 0.5mA (n=8)	3.0hr 2mA (n=8)	6.0hr 2mA (n=7)*
AUC _(0-inf) (ng.hr/mL)	103.50 (34.06)	73.45 (14.77)	19.68 (25.28)	19.58 (51.27)	89.15 (53.93)	188.60 (27.51)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.hr/mL)	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 (L/hr)	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} (ng/mL)	26.41 (26.71)	58.42 (24.48)	8.29 (27.09)	5.21 (49.10)	28.66 (65.86)	34.63 (34.68)
T _{max} (hr)	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 _½ (hr)	5.93 (33.31)	2.02 (11.04)	1.88 (14.53)	2.05 (24.88)	2.05 (13.67)	2.11 (7.01)

[0152] *—在治疗 6 中排除受试者 8 进行 pK 分析,原因是她的贴剂被过早摘除。

[0153] 表 IV:所有周期的红斑分值,所有情况中 n = 8。治疗 3 和 4 使用了单一贴剂。治疗 5 和 6 使用 2 个贴剂,各产生更大的表面积并减少电流密度,它们基于这些研究的结果被计划用于未来设计修改。

[0154]

受 试 者#	治疗 3		治疗 4		治疗 5				治疗 6			
	1.5 hr		3.0hr		3.0hr				6.0hr			
	1mA 贴剂		0.5mA 贴剂		2mA 贴剂				2mA 贴剂			
	摘除	24hr	摘除	24hr	摘除		24 Hr		摘除		24 Hr	
					左	右	左	右	左	右	左	右
1	1	1	1	0	1	1	1z	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

[0155] 等同物

[0156] 本领域技术人员使用不超出常规的试验将会理解,或者能够确定本文描述的特定方法的众多等同物。此类等同物被认为是在本发明的范围内,并且被以下权利要求所涵盖。本申请中通篇引用的所有参考文献、专利、和专利申请的内容通过引用并入本文。本发明及其实施方案可以选择这些专利、专利申请和其它文献的适宜组成、过程、和方法。

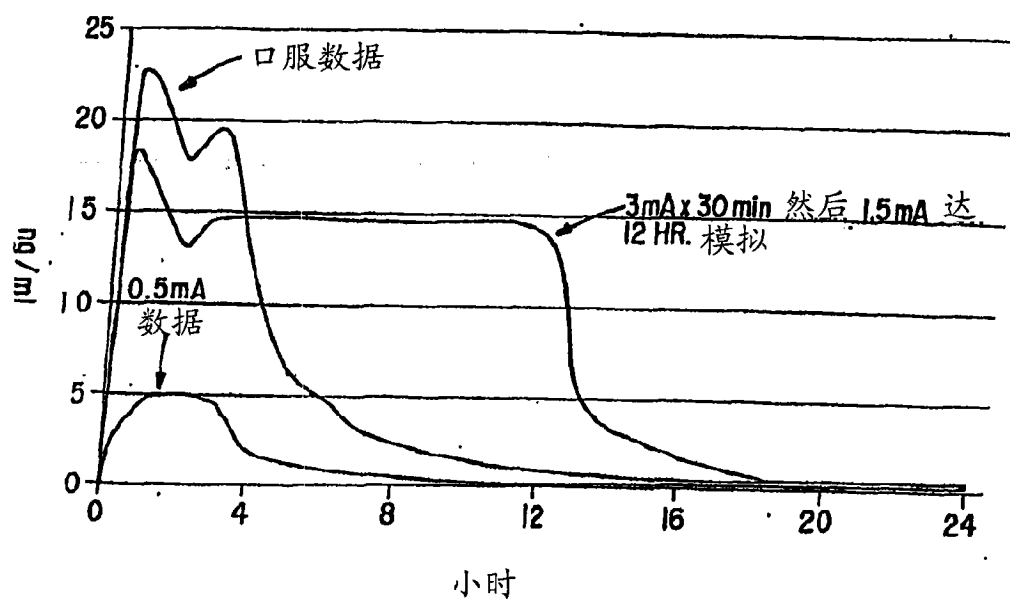


图 1

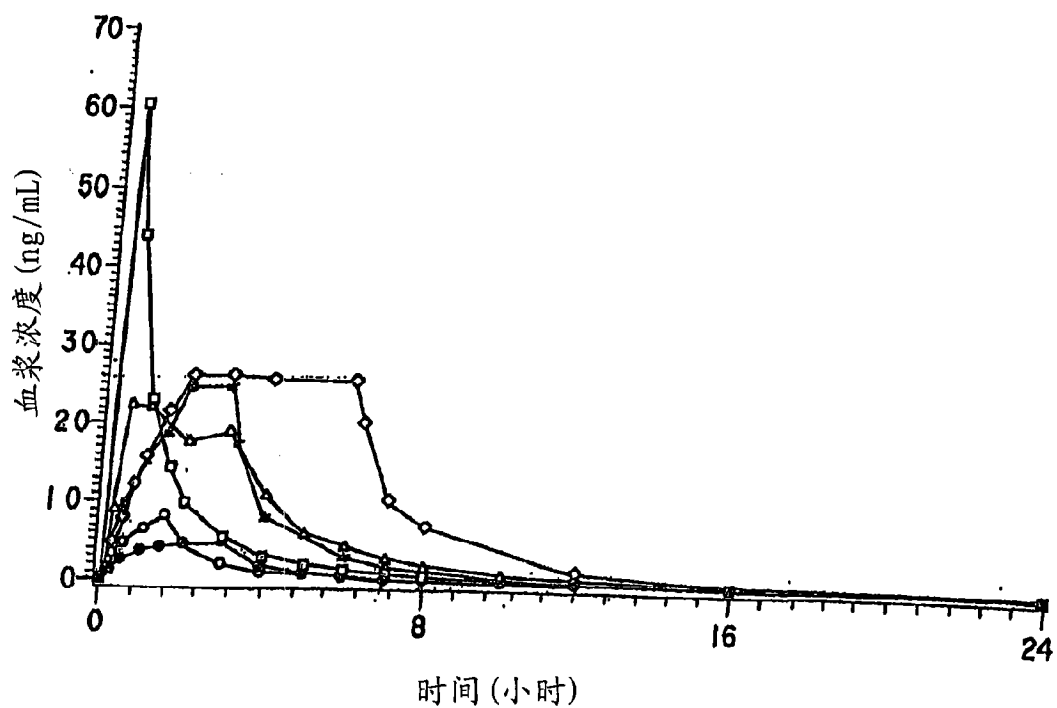


图 2A

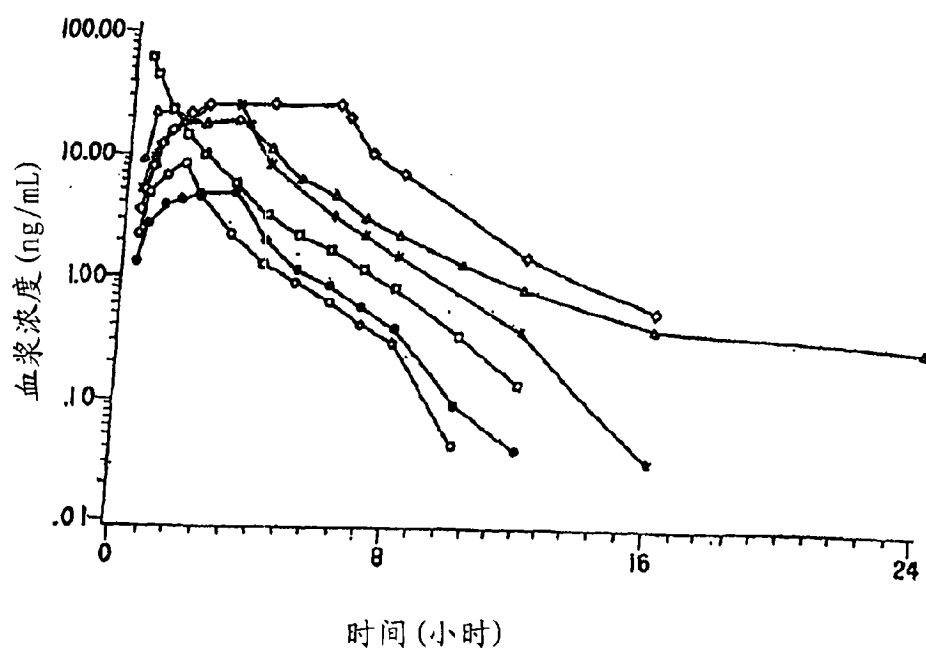


图 2B

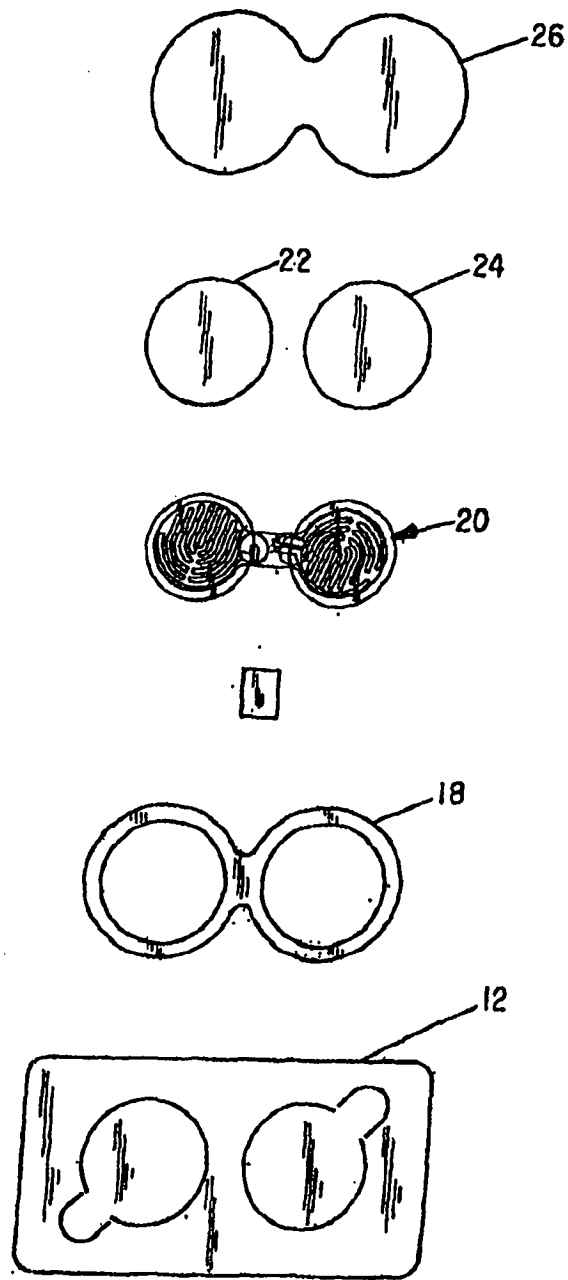


图 3A

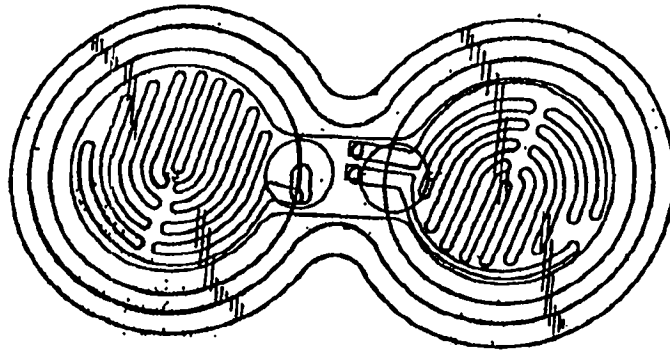


图 3B

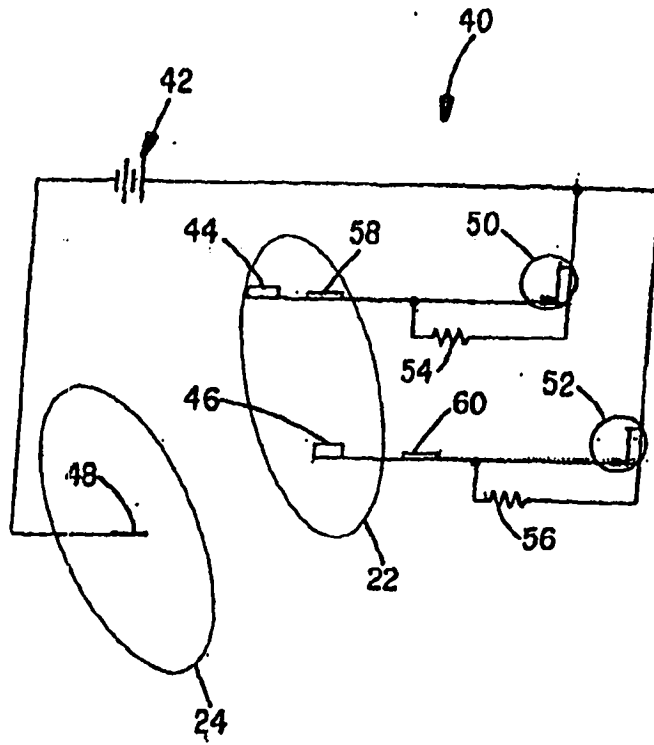


图 4