

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 274**

51 Int. Cl.:

A61P 25/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2008 PCT/US2008/081841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09154649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08874746 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2303392**

54 Título: **Farmacocinética de administración iontoforética de sumatriptán**

30 Prioridad:

19.06.2008 US 142604

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.02.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Schlüsselstrasse 12
8645 Rapperswil-Jona, CH**

72 Inventor/es:

**SEBREE, TERRI, B.;
PIERCE, MARK y
O'NEILL, CAROL**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 603 274 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Farmacocinética de administración iontoforética de sumatriptán.

5 **Aplicaciones relacionadas:**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de EE.UU. con n.º de serie 12/142.604 presentada el jueves, 19 de junio de 2008.

10 **Antecedentes**

El proceso de iontoforesis fue descrito por LeDuc en 1908 y ha encontrado uso comercial desde entonces en la administración de moléculas de agentes terapéuticos cargados iónicamente tales como la pilocarpina, la lidocaína y la dexametasona. En este procedimiento de administración, los iones penetran en la piel mediante una corriente eléctrica que se suministra a través de un electrodo positivo y negativo. Los iones positivos son arrastrados desde el ánodo positivo, mientras que los iones negativos son arrastrados desde el cátodo negativo.

Ciertos dispositivos iontoforéticos más antiguos y algunos de los actuales están formados generalmente por dos electrodos conectados mediante materiales adhesivos al paciente y conectados, cada uno de ellos, mediante un cable a una fuente de alimentación remota. Una publicación reciente ha indicado que el sumatriptán puede ser transportado por vía transdérmica de forma efectiva utilizando iontoforesis (Femenia-Font et al, J. Pharm. Sci., 94, 2183-2186, 2005). En este estudio, se encontró que el transporte iontoforético de sumatriptán se producía a una velocidad 385 veces mayor que el transporte pasivo.

El documento WO 2007/120747 A2 se refiere a procedimientos y sistemas transdérmicos para la administración de compuestos antimigraña. En una forma de realización específica, un procedimiento iontoforético se utiliza para el suministro de compuestos contra la migraña (por ejemplo, sumatriptán) a una corriente de 3 mA.

El documento US 6 245 347 B1 se refiere a procedimientos y aparatos para mejorar la administración de medicamentos mediante calor y otros medios físicos. En una forma de realización se contempla la administración iontoforética.

35 CHRISTENSEN, M. ET AL.: «*Pharmacokinetics of Sumatriptan Nasal Spray in Adolescents*», JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, Vol. 43, 2003, páginas 721 - 726, describe la farmacocinética del spray nasal sumatriptán en adolescentes.

40 PATEL ET AL: «*In vitro and in vivo evaluation of the transdermal iontophoretic delivery of sumatriptan succinate*», EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, Vol. 66, n.º 2, 27 Abril 2007 (27-04-2007), páginas 296-301, se refiere a la evaluación de la administración transdérmica iontoforética de succinato de sumatriptán. En la parte experimental, se describe el uso de un protocolo de corriente bifásica utilizando corrientes de hasta 1,8 mA.

45 **Resumen**

La invención se refiere a los siguientes elementos numerados:

1. Un parche iontoforético para uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto, que comprende la administración por iontoforesis a dicho sujeto de una cantidad de sumatriptán o una sal del mismo utilizando una corriente de 4,0 mA, por lo menos durante una parte del período de tratamiento, para tratar dicho estado sensible al sumatriptán en dicho sujeto, donde dicha parte de dicho período de tratamiento es de 60 minutos, y donde dicho procedimiento comprende además un período de tratamiento a baja corriente utilizando una corriente de 2,0 mA y

55 donde dicho periodo de tratamiento con una corriente baja es de 3 horas de duración.

2. El parche iontoforético del punto 1, donde dicho procedimiento se utiliza para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto, que comprende la administración por iontoforesis a dicho sujeto de una cantidad de sumatriptán utilizando una corriente de 4 mA durante un período de tratamiento de una hora

a alta corriente y a continuación una corriente de 2 mA durante un periodo de tratamiento a baja corriente, de tal manera que dicho sujeto reciba el tratamiento para dicho estado sensible al sumatriptán.

3. El parche iontoforético de cualquiera de los puntos anteriores, donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} con un intervalo de confianza del 95% entre 99 y 128 h*ng/ml y una $C_{m\acute{a}x}$ con un intervalo de confianza del 95% entre 20 a 28 ng/ml; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} dentro de un intervalo de confianza del 95% entre 99 y 128 h*ng/ml donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} entre 99 y 128 h*ng/ml; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una $C_{m\acute{a}x}$ dentro de un intervalo de confianza del 95% entre 20 y 28 ng/ml; o

10 donde dicho sumatriptán se administra de tal manera que se consigue una $C_{m\acute{a}x}$ de 23-25 ng/ml y las concentraciones plasmáticas se mantienen durante al menos tres horas; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} entre 99 y 128 h*ng/ml y una $C_{m\acute{a}x}$ entre 20 y 28 ng/ml.

4. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos anteriores, donde dicho parche emplea una densidad de corriente de al menos 0,10 mA/cm² o superior durante al menos una parte de dicho periodo de tratamiento.

5. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos anteriores, donde el tratamiento comprende un período de alta densidad de corriente y un período de baja densidad de corriente y donde dicho período de densidad de corriente alta tiene una densidad de corriente de entre 0,10 mA/cm² y 0,30 mA/cm² y dicho período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de 0,05 mA/cm² y 0,15 mA/cm².

6. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos anteriores, donde el tratamiento comprende un período de alta densidad de corriente y un período de baja densidad de corriente y donde dicho período de densidad de corriente alta tiene una densidad de corriente de entre 0,13 mA/cm² y 0,4 mA/cm² y dicho período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de 0,067 mA/cm² y 0,2 mA/cm².

7. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos anteriores, donde dicha cantidad eficaz de sumatriptán se administra sin efectos adversos sustanciales, opcionalmente cuando dichos efectos adversos comprenden dolor, sensaciones de presión o sensaciones atípicas

8. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos anteriores, donde dicha administración de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} , $t_{1/2}$, o el coeficiente de varianza (CV) de $C_{m\acute{a}x}$ de menos del 25%.

9. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos 1-8, donde dicha cantidad eficaz de sumatriptán se administra sin irritar sustancialmente la piel de dicho sujeto.

10. El parche iontoforético del elemento 9, donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa poco o ningún eritema, o donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa lesiones poco o nada puntiformes.

11. El parche iontoforético del elemento 9, donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa lesiones poco o nada puntiformes.

12. El parche iontoforético de cualquiera de los elementos 1-11, donde dicho estado sensible al sumatriptán es una migraña.

13. El parche iontoforético del elemento 1, donde la sal de sumatriptán es succinato de sumatriptán.

Descripción detallada

Una ventaja del parche iontoforético de la presente invención en la administración oral de sumatriptán es que hay menos variación de los parámetros farmacocinéticos con la presente invención en comparación con la administración oral o nasal. En contraste con la administración oral de sumatriptán, la cantidad de variación entre los sujetos después de administrarles sumatriptán por iontoforesis es una fracción de la cantidad de variación entre los sujetos después de administrárselo por vía oral.

Otra ventaja del parche iontoforético de la presente invención es que el parche permite administrar el sumatriptán de tal manera que la AUC_{0-inf} es similar a la de otras formas de dosificación, tales como administración sistémica, oral o nasal, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se reduce sustancialmente. Al hacer esto, la cantidad de sumatriptán administrada sistémicamente puede ser similar a los otros procedimientos, pero la concentración de pico se reduce preferiblemente. Otra ventaja del parche iontoforético de la presente invención es que la concentración de sumatriptán en el sujeto generalmente alcanza niveles terapéuticos de menos de una hora después del inicio de la administración. Además, los niveles terapéuticos de sumatriptán se pueden mantener durante un período de tiempo deseado, *por ejemplo*, de cuatro a cinco horas.

El parche iontoforético de la invención se puede describir, al menos en parte, por el uso de los parámetros farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos se pueden calcular usando procedimientos conocidos en la técnica. En los ejemplos descritos en este documento, los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando un procedimiento no compartimental, con la ayuda del programa de ordenador WinNonlin™ (WinNonlin Professional, versión 5.2, Pharsight Corp., Palo Alto, CA). Los parámetros calculados incluyen:

5	AUC _{0-last}	Área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 al último punto de tiempo con concentración medible (C _t); calculada usando la regla trapezoidal lineal.
10	AUC _{0-inf}	Área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito; calculada como AUC _{0-last} +C _t /λ _{z2} .
	C _{máx}	Concentración máxima de fármaco observada.
	T _{máx}	Tiempo de concentración máxima de fármaco.
15	Cl/F	Aclaramiento corporal total aparente; calculado como dosis/AUC _{inf} y donde se asumió que F era 1,0 después de la inyección SQ.
	λ _z	La constante de velocidad de fase de eliminación terminal; calculada mediante análisis de regresión no lineal.
20	t _{1/2}	Vida media de eliminación terminal; calculada como 0,693/λ _{z2} .

En una realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un parche iontoforético para su uso en un procedimiento de tratamiento de un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye la administración iontoforética al sujeto de una cantidad de un sumatriptán usando una corriente de 4,0 mA para un período de tratamiento de 1 hora seguido de la administración a una corriente de 2,0 mA para un período de tratamiento de 3 horas.

El término «estado sensible al sumatriptán» incluye migrañas, migrañas hemipléjicas familiares (con y sin aura), dolores de cabeza paroxísticos crónicos, dolores de cabeza en racimo, jaquecas, migrañas basilares y dolores de cabeza atípicos acompañados de síntomas autonómicos, como el síndrome de vómitos cíclicos.

El término «tratar» incluye la reducción o mejora de uno o más síntomas de un estado sensible al sumatriptán. También puede incluir la prevención de la aparición o reaparición del estado sensible al sumatriptán.

El término «cantidad eficaz» incluye la cantidad de sumatriptán que es eficaz para el tratamiento de un estado sensible al sumatriptán en particular.

El término «sujeto» incluye organismos vivos capaces de tener estados sensibles al sumatriptán (por ejemplo, mamíferos). Los ejemplos de sujetos incluyen humanos, perros, gatos, caballos, vacas, cabras, ratas y ratones. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización adicional, el término incluye sujetos que sufren de un estado sensible al sumatriptán.

El término «iontoforesis» o «iontoforética» incluye procedimientos de administración que utilizan corriente eléctrica para promover la absorción de un compuesto terapéutico (*por ejemplo*, sumatriptán) desde el dispositivo iontoforético (*por ejemplo*, parche) a través de la piel de un sujeto.

El término «parche iontoforético» o «parche transdérmico iontoforético» incluye dispositivos que permiten la administración iontoforética de sumatriptán a través de la piel de un sujeto. En una realización, el parche comprende componentes eléctricos, sumatriptán y una capa de soporte adhesivo. En una realización adicional, el parche iontoforético puede ser un dispositivo integrado, por ejemplo, un dispositivo portátil, autónomo que no requiere una fuente de alimentación o un controlador independiente. En otra forma de realización adicional, el parche iontoforético de la invención no está integrado, *por ejemplo*, requiere un controlador separado, fuente de alimentación, etc., y puede que no sea posible llevarlo puesto.

Los procedimientos, en los que el parche iontoforético de la invención se va a utilizar, utiliza una corriente de 4,0 mA para un período de tratamiento («período de tratamiento de alta corriente»). El período de tratamiento de alta corriente es de una hora.

- 5 Los procedimientos también comprenden además un período de tratamiento a baja corriente con posterioridad al periodo de tratamiento de alta corriente. El período de tratamiento de corriente baja emplea una corriente de 2 mA. El período de tratamiento de corriente baja es de tres horas de duración.

10 En consecuencia, la invención se refiere a un parche iontoforético para uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto, administrándole iontoforéticamente a un sujeto una cantidad de sumatriptán usando una corriente de 4 mA durante un período de tratamiento de una hora a alta corriente y a continuación una corriente de 2 mA durante un periodo de tratamiento de tres horas a baja corriente.

15 En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto donde el procedimiento incluye la administración a un sujeto de una cantidad de sumatriptán, de manera que se trata el estado sensible al sumatriptán. En esta realización, la cantidad de sumatriptán da como resultado una AUC_{0-inf} de entre aproximadamente 99 h*ng/ml y aproximadamente 128 h*ng/ml (*por ejemplo*, entre aproximadamente 107 h*ng/ml y aproximadamente 115 h*ng/ml, o alrededor de 112 h*ng/ml y aproximadamente 114 h*ng/ml) y una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 28 ng/ml (*por ejemplo*, preferiblemente de aproximadamente 22,5 ng/ml y aproximadamente 25 ng/ml).

25 En una realización adicional, la invención también se refiere a un parche iontoforético como el especificado anteriormente para uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto donde el procedimiento incluye la administración iontoforética a un sujeto de una cantidad de sumatriptán, resultando en una AUC_{0-inf} (para sumatriptán) con un intervalo de confianza del 95% entre aproximadamente 99 h*ng/ml y aproximadamente 128 h*ng/ml.

30 El término «intervalo de confianza» se refiere, en general, a una proporción determinada (en este caso 95%), que refleja la posibilidad de que un muestreo aleatorio estuviera dentro de estos valores.

35 En una realización adicional, la invención también se refiere a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su utilización en otro procedimiento para el tratamiento de un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye la administración iontoforética a un sujeto de una cantidad de sumatriptán, dando lugar a una $C_{m\acute{a}x}$ con un intervalo de confianza del 95% entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 28 ng/ml.

40 En una realización adicional, la invención también se refiere a un parche iontoforético como el especificado anteriormente para su utilización en otro procedimiento para el tratamiento de un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye la administración iontoforética a un sujeto de una cantidad de sumatriptán, dando lugar a una $C_{m\acute{a}x}$ (en dicho plasma del sujeto para sumatriptán) de entre aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 28 ng/ml, o entre aproximadamente 23 ng/ml a aproximadamente 25 ng/ml, donde la concentración de plasma de sumatriptán se mantiene a niveles terapéuticos durante al menos tres horas.

45 En una realización adicional, el término «sostenido» incluye los niveles (*por ejemplo*, niveles de plasma de sumatriptán) que fluctúan menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, o menos de aproximadamente el 5% en un período (*por ejemplo*, el período de corriente baja).

55 En otra realización, el nivel de plasma terapéutico de sumatriptán se produce menos de una hora después del inicio del tratamiento con sumatriptán. El término «niveles de plasma terapéuticos» incluye niveles de sumatriptán que son capaces de tratar los síntomas de un sujeto para el estado sensible al sumatriptán. Ejemplos de niveles terapéuticos incluyen concentraciones de entre aproximadamente 10 a 28 ng/ml de sumatriptán en el plasma del sujeto. En otra realización, los niveles terapéuticos están entre aproximadamente 20 y 28 ng/ml.

5 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye la administración por iontoforesis a un sujeto de una cantidad de sumatriptán que da lugar a una AUC_{0-inf} entre aproximadamente 99 h*ng/ml y aproximadamente 128 h*ng/ml y una $C_{máx}$ de entre aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 28 ng/ml.

10 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye administrar a un sujeto una cantidad de sumatriptán que da lugar a una AUC_{0-inf} (de sumatriptán en el plasma del sujeto) entre aproximadamente 99 h*ng/ml y aproximadamente 128 h*ng/ml.

15 En otra realización, la invención se refiere también, al menos en parte, a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto. El procedimiento incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de sumatriptán, donde la cantidad eficaz de sumatriptán se administra sin efectos adversos sustanciales.

20 El término «efectos adversos sustanciales» incluye los que aparecen en las etiquetas de productos triptanos actuales. Ejemplos de estos efectos adversos sustanciales incluyen sensaciones atípicas (*por ejemplo*, sensación de calor o frío, parestesia, etc.) y dolor y sensación de presión. Los ejemplos de efectos adversos incluyen, pero no se limitan a, sensación de ardor de las mucosas, molestias en el oído, dolor facial, sensación de calor, enrojecimiento, molestias en la cabeza, sofocos, parestesias, sensación de pesadez, sensación de presión, dolor de cuello, etc.

25 En una realización adicional, el término «efectos adversos sustanciales» no incluye irritación de la piel o «trastornos en el sitio de aplicación» causados por el propio parche.

30 El término «transdérmico» incluye procedimientos de administración de sumatriptán a través de la piel de un sujeto sin perforar la piel sustancialmente. Ejemplos de procedimientos de administración transdérmica incluyen la absorción, la electroporación, la poración de radiofrecuencia (RF) y la iontoforesis.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en procedimientos que incluyen un procedimiento de tratamiento de un estado sensible al sumatriptán en un sujeto mediante la administración transdérmica al sujeto de una cantidad eficaz de sumatriptán, de manera que la administración de sumatriptán da lugar a un coeficiente de AUC_{0-inf} de varianza de menos de aproximadamente el 25%. En una realización adicional, el coeficiente de varianza es menos de aproximadamente el 20% (para un grupo de sujetos cuando se administra la misma dosis de sumatriptán utilizando el mismo procedimiento y perfil de tratamiento).

40 El coeficiente de varianza («CV») es una medida de la variación de un conjunto de puntos de datos. Se calcula dividiendo la desviación estándar por la media.

45 En otra forma de realización adicional, la invención presenta un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento de tratamiento de estado sensible al sumatriptán en un sujeto mediante la administración transdérmica al sujeto una cantidad eficaz de sumatriptán, de tal forma que se trate el estado sensible al sumatriptán. En este procedimiento, la administración de sumatriptán da lugar a un coeficiente de AUC_{0-inf} de varianza de menos del doble del coeficiente de AUC_{0-inf} de la varianza para la administración subcutánea de sumatriptán para un tamaño de muestra similar (*por ejemplo*, el CV de AUC_{0-inf} para el sumatriptán administrado a sujetos utilizando iontoforesis será menos del doble del CV de AUC_{0-inf} para un grupo de tamaño similar de sujetos a los que se les administrara sumatriptán por vía subcutánea).

55 En una realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un parche transdérmico iontoforético como se especificó anteriormente para la administración de sumatriptán o de una sal del mismo. El parche comprende un depósito de ánodo, un depósito de cátodo y un circuito eléctrico apropiado para la administración iontoforética como se especifica en la reivindicación adjunta 1.

La invención se refiere, al menos en parte, a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto para un estado sensible al sumatriptán.

5 El procedimiento incluye la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de sumatriptán usando un parche iontoforético para un periodo de tratamiento eficaz. El parche puede usar una densidad de corriente de al menos aproximadamente 0,10 mA/cm² o superior, aproximadamente 0,2 mA/cm² superior, aproximadamente 0,30 mA/cm² o superior, o aproximadamente 0,4 mA/cm² o superior durante al menos una parte del período de tratamiento.

10 En una realización, la cantidad eficaz es eficaz para tratar una migraña. En este caso, la cantidad eficaz de sumatriptán puede ser una concentración de aproximadamente 10 ng/ml o mayor, aproximadamente 11 ng/ml o mayor, aproximadamente 12 ng/ml o mayor, aproximadamente 13 ng/ml o mayor, aproximadamente 14 ng/ml o mayor, aproximadamente 15 ng/ml o mayor, aproximadamente 16 ng/ml o mayor, aproximadamente 17 ng/ml o mayor, aproximadamente 18 ng/ml o mayor, aproximadamente 19
15 ng/ml o mayor, aproximadamente 20 ng/ml o mayor, aproximadamente 21 ng/ml o mayor, aproximadamente 22 ng/ml o mayor, o aproximadamente 22,5 ng/ml o mayor en la sangre o el plasma del sujeto. En otra realización, la cantidad eficaz de sumatriptán es mayor de aproximadamente 5 mg, mayor de aproximadamente 10 mg o mayor de aproximadamente 15 mg. En una realización adicional, la cantidad eficaz de sumatriptán es aproximadamente de 10 a aproximadamente 25 ng/ml en el plasma de
20 dicho sujeto.

En ciertas realizaciones, el parche tiene un área superficial iontoforéticamente activa de aproximadamente 10 cm² o mayor, de aproximadamente 15 cm² o mayor, de aproximadamente 17,5 cm² o mayor, de aproximadamente 20 cm² o mayor, de aproximadamente 22,5 cm² o mayor, de
25 aproximadamente 25 cm² o mayor, de aproximadamente 27,5 cm² o mayor o de aproximadamente 30 cm² o mayor.

El periodo de alta densidad de corriente precede al período de baja densidad de corriente. Además, preferiblemente, la densidad de corriente de estos períodos son diferentes y la densidad de corriente del
30 período de densidad de corriente alta es al menos un 10%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, o al menos un 100% mayor que la densidad de corriente del período de baja densidad de corriente.

El período de tratamiento comprende dos porciones, por ejemplo, un período de alta densidad de corriente y un período de densidad de corriente inferior. El período de mayor densidad de corriente precede al período de menor densidad de corriente. Aunque no ha de limitarse a la teoría, se cree que tener el período de mayor densidad de corriente primero puede proporcionarle al sujeto el alivio de uno o
35 varios de los síntomas del estado sensible al sumatriptán, *por ejemplo*, la migraña. El periodo de menor densidad de corriente puede entonces impedir o retrasar la recurrencia del estado sensible al sumatriptán.
40

El período de mayor densidad de corriente es de una hora. El período de mayor densidad de corriente puede proporcionarle al sujeto una dosis eficaz de sumatriptán de tal manera que los síntomas primarios del estado sensible al sumatriptán, *por ejemplo*, la migraña, se eliminan o se mejoran.
45

En otra realización, el período de menor densidad de corriente es de tres horas.

El período de baja densidad de corriente utiliza una corriente de 2 mA.

50 El parche no irrita sustancialmente la piel de un sujeto cuando se usa de acuerdo con los procedimientos de la invención. La expresión «no irrita sustancialmente la piel del sujeto» incluye parches que dan lugar a una puntuación de eritema de la piel de 1,50 o menos, o de 1,00 o menos unas dos horas después de la retirada del parche. En otra realización adicional, la expresión «no irrita sustancialmente la piel del sujeto» incluye parches que dan lugar a una puntuación de eritema de la piel de 2,00 o menos, o de 1,00
55 o menos inmediatamente después de la retirada del parche.

En una realización, la invención también se refiere a un parche iontoforético como se especificó anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto para un estado sensible al

sumatriptán. El procedimiento incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de sumatriptán usando un parche iontoforético para un periodo de tratamiento efectivo que comprende un período de alta densidad de corriente y un período de baja densidad de corriente.

- 5 En otra realización, el período de alta densidad de corriente tiene una densidad de corriente de entre aproximadamente $0,1 \text{ mA/cm}^2$ y aproximadamente $0,3 \text{ mA/cm}^2$ y el período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de entre aproximadamente $0,05 \text{ mA/cm}^2$ y aproximadamente $0,15 \text{ mA/cm}^2$.
- 10 En otra realización, el período de alta densidad de corriente tiene una densidad de corriente de entre aproximadamente $0,13 \text{ mA/cm}^2$ y aproximadamente $0,4 \text{ mA/cm}^2$ y el período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de entre aproximadamente $0,067 \text{ mA/cm}^2$ y aproximadamente $0,2 \text{ mA/cm}^2$.

15 **EJEMPLIFICACIÓN DE LA INVENCION**

Ejemplo 1: Uso de parches iontoforéticos para administrar succinato de sumatriptán

20 Se llevó a cabo un estudio de un solo centro, en abierto, de dosis única y de cinco periodos para comparar la farmacocinética de cuatro prototipos de parches transdérmicos iontoforéticos de sumatriptán de la invención con 100 mg de succinato de sumatriptán oral en voluntarios sanos. Los sujetos, como mínimo, participaron en el Tratamiento A y en el Tratamiento B.

25 Los parches iontoforéticos utilizados eran autónomos, con una fuente de alimentación externa, diseñados para ser aplicados en la superficie de la piel y para administrar medicamentos sistémicamente.

Los tratamientos con parches y parches iontoforéticos prototipo preparados para este ejemplo se detallan en la Tabla 1 a continuación.

30

Tabla 1 Tratamientos de dosificación de parches iontoforéticos

Período	Tratamiento	Colocación	Tiempo de uso (h)	Forma de onda	Dosis teórica administrada	Minutos mA	Tamaño de electrodo de ánodo
1	A*	Parte superior del brazo	6	3 mA durante 1,0 hora y luego 1,5 mA durante 5,0 horas	3 mg/h x 1 h + 1,5 mg/h x 5 h = 10,5 mg	630	5 cm ²
3	C*	Parte superior del brazo	6	3 mA durante 1,0 hora y luego 1,5 mA durante 5,0 horas	3 mg/h x 1 h + 1,5 mg/h x 5 h = 10,5 mg	630	5 cm ²
4	D*	Parte superior de la espalda	6	4 mA durante 1,0 hora y luego 2,0 mA durante 5,0 horas	mg/h x 1 h + 2 mg/h x 5 h = 14,0 mg	840	10 cm ²
5	E	Parte superior de la espalda	4	4 mA durante 1,0 hora y luego 2,0 mA durante 3,0 horas	4 mg/h x 1 h + 2 mg/h x 3 h = 10,0 mg	600	10 cm ²

*: Tratamiento comparativo

5 Nueve sujetos participaron en el Tratamiento B: un comprimido oral de 100 mg de succinato de sumatriptán. El estudio constaba de una Visita de selección seguida de los Tratamientos A, B, C, D y E. Cada uno de los períodos de tratamiento se separó con un período de lavado de 2 días. Durante el periodo de selección, cada sujeto se sometía a un examen físico, incluyendo signos vitales, hepatitis, VIH, análisis de drogas en orina, electrocardiograma, prueba de embarazo (sólo mujeres), prueba de aliento de etanol y pruebas de laboratorio clínico. Además, se registraron la historia clínica y los datos demográficos tales como la edad y la raza. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo no más de 28 días antes de la primera dosis. Los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión fueron admitidos en el Día -1. Durante los períodos de confinamiento, los sujetos no realizaron actividades extenuantes y se abstuvieron de consumir alcohol y tabaco. Durante cada período de confinamiento, los sujetos recibieron la dosis de estudio después de un ayuno nocturno. A los sujetos se les administró la dosis a las 08:00 horas del Día 1 de cada periodo de dosificación. Para los períodos 1 y 2, los sujetos fueron confinados en el centro de estudio por la mañana antes de la dosificación del tratamiento A (Día -1) y durante las evaluaciones 24 horas después de la administración de la dosis para el Tratamiento B.

Para los períodos 3-5, los sujetos fueron confinados en el centro de estudio la mañana antes de la dosificación del Tratamiento C (Día -1) y durante las evaluaciones 24 horas después de la administración de la dosis para el Tratamiento E. Cada uno de los períodos de dosificación duró aproximadamente 2

días con al menos un período de lavado de 2 días entre cada una de las dosificaciones. Los participantes del estudio tenían entre 19 y 50 años de edad.

5 Los parches para los tratamientos A y C se aplicaron en un área limpia, seca y relativamente libre de vello de la parte superior del brazo. Los tratamientos se aplicaron a los brazos alternos. Los parches para los tratamientos D y E se aplicaron en un área limpia, seca y relativamente libre de vello de la parte superior de la espalda. Los tratamientos se aplicaron alternando las posiciones derecha e izquierda en la parte superior de la espalda. Se programó la recogida de muestras de sangre PK para los sujetos para cada uno de los cinco períodos.

10 Para los tratamientos A y B, se recogieron muestras de sangre de 4 ml para las concentraciones plasmáticas de sumatriptán mediante catéter o punción venosa en tubos de recogida de EDTA en los momentos de recogida programados. Para los tratamientos C, D y E, se recogieron muestras de sangre de 2,7 ml para las concentraciones plasmáticas de sumatriptán mediante catéter o punción venosa en tubos de recogida de EDTA en los momentos de recogida programados. Las muestras de sangre se enfriaron en un baño de hielo y se centrifugaron lo antes posible después de la recogida. Las muestras de plasma se guardaron en tubos etiquetados a -20°C. También se realizaron evaluaciones de seguridad estándar durante cada período de tratamiento y al final del estudio, incluyendo el monitoreo de efectos adversos, pruebas de laboratorio clínico de seguridad y signos vitales. Se realizaron evaluaciones del sistema de administración iontoforética incluyendo la adhesión y la irritación cutánea y la cantidad de residuo adhesivo sobre la piel durante los tratamientos A, C, D y E.

25 Los sujetos eran voluntarios adultos sanos (cuatro hombres y cinco mujeres) que estaban dispuestos a acudir a la clínica durante cinco períodos de tratamiento. Los sujetos no recibieron ningún otro medicamento (con receta o de venta libre) durante las dos semanas previas al ingreso al estudio, a menos que tuviera la aprobación del médico designado. Los participantes del estudio tenían entre 19 y 50 años de edad. La media de edad era de 28 años.

30 Los cinco tratamientos, como se describe en la Tabla 1, se administraron en cinco períodos clínicos. Cuatro de los cinco tratamientos de dosificación consistían en utilizar los parches que comprendían las formulaciones de la invención. El parche se aplicó a la parte superior del brazo o la espalda superior de la espalda en función del período de tratamiento.

35 En el tratamiento B, los sujetos recibieron un comprimido oral de Imigran FTab (100 mg de succinato de sumatriptán) con 240 ml de agua después de un ayuno nocturno. Los sujetos permanecieron en ayunas durante 4 horas después de la dosificación.

40 La formulación de la almohadilla de depósito de fármaco (ánodo) para los tratamientos A, C, D y E fue: formulación del 10% de poliamina más un 4% de succinato de sumatriptán (cargado con hasta 120 mg de sumatriptán).

La formulación de la almohadilla de depósito de sal (cátodo) para los tratamientos A, C, D y E fue: 2% de hidroxipropilcelulosa (HPC) y NaCl.

45 No hubo efectos adversos graves durante los periodos de estudio. El efecto adverso más frecuentemente notificado fue el dolor de cabeza en relación con el tratamiento B (comprimido oral de 100 mg de succinato de sumatriptán) y el hormigueo y el picor en el lugar de parche para los tratamientos con parches A, C, D y E.

50 Las puntuaciones de eritema de la piel medias también se calcularon para cada uno de los tratamientos con parches. Inmediatamente después de la retirada del parche, las puntuaciones medias fueron de 1,40 o inferior para cada uno de los cuatro tratamientos con parches. Después de 72 horas, las puntuaciones medias fueron inferiores a 1,00.

55 Nueve sujetos fueron tratados con Tratamiento A y Tratamiento B de parche, el comprimido oral de 100 mg de sumatriptán. Siete sujetos fueron tratados con Tratamiento C, D y E de parches. Se calcularon las estadísticas descriptivas para los parámetros PK, AUC_{0-inf} , AUC_{0-last} , $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, λ y $t_{1/2}$. Las medias aritméticas de AUC_{0-inf} oscilaban de 99 a 144 ng/ml para los parches (Tratamiento A: 99 ng/ml;

Tratamiento C: 99 ng/ml; Tratamiento D: 144 ng/ml; y Tratamiento E: 105 ng/ml) y de unos 225 ng/ml*h para el Tratamiento B. Las medias aritméticas de vida media ($T_{1/2}$) oscilaron de 2,6 a 3 horas para los parches (Tratamiento A: 3,0 h; Tratamiento C: 2,7 h; Tratamiento D: 2,6 h, y Tratamiento E: 2,5 h) y de unas 3,4 horas para el Tratamiento B.

5 También se analizaron los resultados del análisis de varianza entre los grupos de tratamiento en AUC_{0-inf} , AUC_{0-last} y $C_{máx}$. El Tratamiento B (comprimido oral de 100 mg de sumatriptán) es estadísticamente diferente ($p < 0,001$) de todos los tratamientos con parches (A, C, D y E) estudiados en todos los parámetros PK. Los tratamientos A y C son algo similares en su perfil PK; ambos son diferentes del
10 tratamiento D en el AUC_{0-inf} , AUC_{0-last} y $C_{máx}$; ambos no son diferentes del Tratamiento E en AUCs. Por otra parte, tanto el Tratamiento A como el Tratamiento C tienen una menor $C_{máx}$ en comparación con el tratamiento E.

15 **Ejemplo 2: Estudio de Farmacocinética de parches en comparación con la administración oral, nasal y las inyecciones subcutáneas de sumatriptán**

En este ejemplo, los parches iontoforéticos de la invención se compararon con las formulaciones actualmente aprobadas orales, de inyección subcutánea (SQ) y de spray nasal de Imitrex® en voluntarios sanos. La biodisponibilidad del fármaco se comparó con la biodisponibilidad relativa de la inyección SQ
20 de 6 mg.

Este fue un estudio de un solo centro, en abierto, aleatorio, de dosis única y cruzado, en el que los sujetos recibieron siete tratamientos de estudio en secuencia de acuerdo con el programa de aleatorización, separados por un período de lavado de 3 a 10 días.

25 El fármaco que se está probando era succinato de sumatriptán en el parche iontoforético de la invención. El parche se comparó con tres formulaciones de Imitrex® (comprimido oral de 100 mg de succinato de sumatriptán (Tratamiento B), 6 mg de inyección subcutánea (Tratamiento C) y 20 mg de spray intranasal (Tratamiento D)).

30 Los sujetos fueron admitidos en el Día -1, al menos 12 horas antes de la dosificación en el Día 1 de cada periodo de tratamiento, y permanecieron en la unidad clínica bajo supervisión hasta que se obtuvo la última muestra PK. Durante cada período de tratamiento, se obtuvo una muestra de sangre en momentos prescritos para el análisis PK.

35 *Sujetos*

Un total de 25 sujetos (12 mujeres y 13 hombres) fueron incluidos en el estudio y todos recibieron sumatriptán. En total, 16 (64%) sujetos completaron el estudio. Cuatro sujetos retiraron el
40 consentimiento; 3 sujetos abandonaron el estudio debido a un efecto adverso; 1 sujeto se perdió durante el seguimiento y 1 paciente abandonó debido a una violación del protocolo. Los participantes del estudio tenían entre 21 y 57 años de edad.

45 Los 25 sujetos inscritos fueron tratados con sumatriptán: 23 sujetos recibieron tratamientos de control (Tratamientos B (comprimido oral de 100 mg de succinato de sumatriptán), C (inyección subcutánea de 6 mg) y D (spray intranasal de 20 mg)) y 17 sujetos tuvieron al menos un parche de la invención (Tratamientos A, E, F o G, como se muestra en la Tabla 2).

Tabla 2

Tratamiento	Pasado	Tiempo de uso (h)	Forma de onda	mA Mín	Depósito de ánodo	Depósito de cátodo
A, F	Parte superior del brazo	4	4 mA 1,0 horas y luego 2,0 mA durante 3,0 horas	600	3,0 g de solución de gel de sumatriptán (10% de poliamina y 4% de succinato de sumatriptán) que contiene 120 mg de succinato de sumatriptán	3,0 g de 2% de celulosa de hidroxipropilo (HPC) y NaCl
E, G	Parte superior del brazo	4	4 mA 1,0 horas y luego 2,0 mA durante 3,0 horas	600	2,6 g de solución de gel de sumatriptán (10% de poliamina y 4% de succinato de sumatriptán) que contiene 104 mg de succinato de sumatriptán	2,6 g de 2% de celulosa de hidroxipropilo (HPC) y NaCl

Análisis farmacocinético

- 5 Se recogieron muestras de sangre en serie para análisis farmacocinético (PK) mediante catéter o punción venosa en tubos de recogida de EDTA en momentos predeterminados en función del tratamiento para la determinación de las concentraciones de sumatriptán en plasma. Las muestras de plasma se analizaron mediante una HPLC validado con detección MS/MS.
- 10 Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, λ_z , $t_{1/2}$, AUC_{0-last} , AUC_{0-inf} y aclaramiento corporal total (Cl/F). La biodisponibilidad (F) de las formulaciones no parenterales se evaluaron con respecto a la inyección SQ.
- 15 Los parámetros farmacocinéticos para el sumatriptán se calcularon a partir de los datos de tiempo real de concentración plasmática, utilizando el procedimiento no compartimental con el programa informático WinNonlin™. Se informó de los parámetros farmacocinéticos para cada tratamiento, junto con la estadística descriptiva.
- 20 El análisis de la varianza (ANOVA) se utilizó para comparar AUC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$ entre los tratamientos. AUC_{0-last} , $T_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$ se resumieron de forma descriptiva.
- 25 El aclaramiento medio para los 17 sujetos con Tratamientos F y G fue de 54483 ml/h. La tabla 3 a continuación presenta un resumen de las medias aritméticas de los parámetros farmacocinéticos para cada grupo de tratamiento.

Tabla 3

Grupo de tratamiento ¹	AUC _{0-inf} (h*ng/ml)	AUC _{0-last} (h*ng/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	t _{1/2} ² (h)	λ _z (/h)
SQ (n = 23)	113,60	111,42	82,24	0,25	2,21	0,31
Nasal (n = 23)	50,25	48,72	12,49	1,45	2,24	0,31
Oral (n = 23)	247,14	237,40	51,61	2,24	4,82	0,16
Tratamiento F (n = 17)	113,45	111,51	24,76	1,65	2,94	0,22
Tratamiento G (n = 17)	112,92	111,01	23,05	2,53	2,86	0,23

¹Grupos de tratamiento: B = oral, C = SQ, D = nasal, F = tratamiento F de parche y G = tratamiento G de parche

²t_{1/2} = 0,693 / λ_z

5 Los parámetros farmacocinéticos, incluyendo AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{máx}, λ_z, t_{1/2} y T_{máx}, para los dos parches de la invención y los tres controles positivos (tratamientos B, C y D) se resumen en la Tabla 4 (medias aritméticas). Los parámetros derivados directamente de los datos de concentración plasmática se presentan como «parámetros observados»; AUC y C_{máx} derivan directamente de los datos de concentración plasmática.

10

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos por grupo de tratamiento

Parámetro	Grupo ¹	n	Media aritmética (IC del 95%)			Mín.	Máx.	Mediana	CV	SD
			Media	Inferior	Superior					
AUC _{0-inf} (h*ng/ml)	SQ	23	113,60	106,57	120,64	79,40	135,44	113,81	14,3	16,261
	Nasal	23	50,25	40,80	59,71	5,27	99,21	51,03	43,5	21,873
	Oral	23	247,14	215,19	279,09	155,66	457,51	230,44	29,9	73,890
	Parche F	17	113,45	99,04	127,86	67,10	157,57	106,83	24,7	28,028
	Parche G	17	112,92	102,49	123,34	76,70	146,58	117,13	18,0	20,276
AUC _{0-last} (h*ng/ml)	SQ	23	111,42	104,37	118,46	77,71	134,57	112,19	14,6	16,292
	Nasal	23	48,72	39,35	58,08	4,67	97,97	49,96	44,4	21,652
	Oral	23	237,40	205,71	269,08	148,74	451,62	221,61	30,9	73,265
	Parche F	17	111,51	97,29	125,74	65,79	155,76	105,50	24,8	27,665
	Parche G	17	111,01	100,70	121,31	74,77	143,39	115,73	18,1	20,045
C _{máx} (ng/ml)	SQ	23	82,24	75,59	88,89	52,10	108,0	83,10	18,7	15,369
	Nasal	23	12,49	10,12	14,85	2,25	26,10	11,30	43,8	5,468
	Oral	23	51,61	43,15	60,07	22,40	108,0	47,50	37,9	19,567
	Parche F	17	24,76	21,4	28,115	13,6	38	24,1	26,368	6,528
	Parche G	17	23,05	20,49	25,609	14,3	33,3	23,8	21,618	4,982
T _{máx} (h)	SQ	23	0,25	0,21	0,28	0,17	0,33	0,17	33,1	0,082
	Nasal	23	1,45	1,08	1,82	0,17	4,00	1,50	58,3	0,846
	Oral	23	2,24	1,79	2,69	0,50	4,00	2,00	46,1	1,032
	Parche F	17	1,65	1,02	2,28	1,00	4,00	1,00	74,2	1,222
	Parche G	17	2,53	1,80	3,26	1,00	4,00	3,00	56,1	1,419
t _{1/2} (h)	SQ	23	2,21	1,94	2,47	1,35	4,12	2,09	27,7	0,611
	Nasal	23	2,24	1,89	2,60	1,30	4,79	2,04	36,7	0,823
	Oral	23	4,82	3,41	6,23	2,58	17,57	3,74	67,6	3,259
	Parche F	17	2,94	2,70	3,19	1,70	3,59	2,91	16,2	0,475
	Parche G	17	2,86	2,60	3,11	1,96	3,79	2,84	17,5	0,499
λ _z (/h)	SQ	23	0,31	0,28	0,34	0,16	0,47	0,31	24,2	0,075
	Nasal	23	0,31	0,28	0,35	0,13	0,49	0,31	27,9	0,087
	Oral	23	0,16	0,14	0,18	0,04	0,25	0,17	31,7	0,051
	Parche F	17	0,22	0,20	0,25	0,18	0,38	0,22	20,6	0,046
	Parche G	17	0,23	0,21	0,25	0,17	0,33	0,22	18,5	0,043

15 AUC_{0-inf} las medias aritméticas para la inyección SQ de 6 mg, el comprimido oral de 100 mg y la preparación nasal de 20 mg eran 114 h*ng/ml, 247 h*ng/ml y 50 h*ng/ml, respectivamente. Los tratamientos F y G dieron AUC_{0-inf} de aproximadamente 113 h*ng/ml.

Las medias aritméticas de C_{máx} para los grupos de administración oral, nasal y mediante inyección fueron 51,6 ng/ml, 12,5 ng/ml y 82,2 ng/ml, respectivamente. Las medias aritméticas de C_{máx} para los parches oscilaron entre 24,7 ng/ml (Tratamiento F) y 23,1 ng/ml (Tratamiento G). T_{máx} fue 0,25 horas para la

inyección, 1,45 horas para la administración nasal y 2,24 horas para la formulación oral. $T_{m\acute{a}x}$ aparente para el Tratamiento F fue 1,65 horas y para el Tratamiento G fue de 2,53 horas.

5 La vida media de eliminación fue de 2,21 horas para la inyección, 2,24 horas para la administración nasal y 4,84 horas para la administración oral. La vida media de eliminación después de retirar el parche fue de 2,94 horas para el Tratamiento F y de 2,86 horas para el Tratamiento G. La vida media terminal de la formulación oral en este estudio pueden haber aparecido mayor de lo indicado anteriormente (Véase, *por ejemplo*, Duquesnoy C, et al., Eur. J. Pharm. Sci., 6:99-104 (1998) and Jhee SS et al., Clin. Pharmacokinet., 40:189-205 (2001)) debido a la alta sensibilidad del procedimiento PPD LCMS utilizado (límite de cuantificación igual a 0,200 ng/ml), dando lugar a la cuantificación de niveles clínicamente insignificantes, posiblemente reflejando la presencia de un compartimento profundo.

Evaluación de la seguridad:

15 No hubo muertes o efectos adversos graves en este estudio.

No hubo efectos adversos inesperados ni un aumento significativo en la frecuencia de efectos adversos comúnmente reportados en los sujetos que recibieron el parche de la invención en comparación con la administración oral, nasal y subcutánea de sumatriptán.

20 Las sensaciones anómalas, y el dolor y las sensaciones de presión, que se presentan comúnmente para el sumatriptán oral y subcutáneo (como se muestra en la Tabla 5), no se detectaron en los Tratamientos F y G de parche. Esto puede reflejar, en parte, los niveles más bajos de $C_{m\acute{a}x}$ obtenidos con los tratamientos con parches.

25 Los efectos adversos también se clasificaron en dos grupos especiales; (1) Las sensaciones atípicas y (2) el dolor y las sensaciones de presión. Esto se hizo para ser coherentes con el etiquetado actual de los triptanos, que intentó captar tanto los distintos efectos secundarios de corta duración asociados a los triptanos (*es decir*, sensación de calor/frío, parestesias) y los que se agrupan como «sensaciones atípicas» y «dolor y sensaciones de presión». La mayoría de estos efectos adversos, sensaciones atípicas y dolor y sensaciones de presión (Tabla 5) se produjeron en las proximidades de la $T_{m\acute{a}x}$ en sujetos tratados con sumatriptán oral y subcutánea.

30

Tabla 5 Sensaciones atípicas/dolor y sensaciones de presión						
Efecto adverso		---- n (%) sujetos informaron del efecto ----				
Agrupamiento	Término preferido	Tratamiento C SubQ (N = 23)	Tratamiento B Oral (N = 23)	Tratamiento D Nasal (N = 23)	Tratamiento F Parche F (N = 17)	Tratamiento G Parche G (N = 17)
Sensación atípica	Cualquier efecto atípico	14 (60,9 %)	2 (8,7%)	-	-	-
	Sensación de quemazón de la mucosa	3 (13,0%)	-	-	-	-
	Molestias en el oído	1 (4,3%)	-	-	-	-
	Dolor facial	1 (4,3%)	-	-	-	-
	Sensación de calor	2 (8,7%)	-	-	-	-
	Enrojecimiento	6 (26,1%)	-	-	-	-
	Molestias en la cabeza	1 (4,3%)	1 (4,3%)	-	-	-
	Sofocos	3 (13,0%)	1 (4,3%)	-	-	-
	Parestesia			-	-	-
	Sensación de pesadez	1 (4,3%)		-	-	-
	Sensación de presión	1 (4,3%)		-	-	-
Dolor y sensación de presión	Cualquier efecto atípico	2 (8,7%)	4 (17,4%)	-	-	-
	Dolor de cuello		2 (8,7%)	-	-	-
	Sensación de pesadez	1 (4,3%)	1 (4,3%)	-	-	-
	Sensación de presión	1 (4,3%)	1 (4,3%)	-	-	-

Los efectos adversos asociados con el parche de la invención eran en general más suaves y se resolvieron sin tratamiento.

5 En cuanto a los tratamientos con el parche iontoforético de la invención total, ninguno de los sujetos de este estudio tuvo irritación de la piel con una puntuación de 3 o 4 en ningún momento. No hubo interrupciones de sujetos directamente atribuibles a tratamientos con parches (trastornos del lugar de aplicación). Las irritaciones de la piel se puntuaron como 0 o 1 a las 72 horas. Las puntuaciones de la
10 irritación de la piel fueron estadísticamente mejores (*es decir*, la puntuación de media más baja) para el Tratamiento F en comparación con el tratamiento G a las 48 y 72 horas después de la retirada del parche. A las 72 horas o a los 10 días de seguimiento, todas las puntuaciones de la irritación de la piel eran «0» (sin eritema).

15 En el momento de la retirada del parche, más de 75% de los sujetos tenían un eritema mínimo o no tenían ningún eritema. A las 48 horas de la retirada del parche todos los sujetos tenían un eritema mínimo o no tenían ningún eritema (NB: para el Tratamiento F no se hizo una evaluación). A las 72 horas de tratamiento, todos los sujetos con el tratamiento F no tenían eritema (NB: para el tratamiento F no se hizo una evaluación). Para los sujetos que tenían un eritema mínimo a las 72 horas (35,3% de los
20 sujetos con el Tratamiento G) el eritema se resolvió completamente al 10º día de seguimiento. En general, estos resultados (Tabla 6) no fueron clínicamente diferentes de los observados en los sujetos tratados con parches A y E.

Tabla 6 Puntuación media de irritación de la piel - Sujetos directamente bajo el efecto de los parches médicos tratados con los parches F y G				
Área	Punto de tiempo	Estadística	Parche F	Parche G
Piel directamente debajo del parche médico	Eliminación de parches	Tamaño de la muestra	17	17
		Media	1,1	1,1
		Desviaciones estándar	0,49	0,66
		Mínimo	0,0	0,0
		Máximo	2,0	2,0
	24 horas	Mediana	1,0	1,0
		Tamaño de la muestra	17	17
		Media	0,9	0,7
		Desviaciones estándar	0,66	0,69
		Mínimo	0,0	0,0
	48 horas	Máximo	2,0	2,0
		Mediana	1,0	1,0
		Tamaño de la muestra	16	17
		Media	0,2	0,6
		Desviaciones estándar	0,40	0,51
Mínimo	Mínimo	0,0	0,0	
	Máximo	1,0	1,0	
	Mediana	0,0	1,0	
72 horas	Tamaño de la muestra	16	17	
	Media	0,0	0,4	
	Desviaciones estándar	0,00	0,49	
	Mínimo	0,0	0,0	
	Máximo	0,0	1,0	
		Mediana	0,0	0,0

En general, el perfil de seguridad observado en este estudio refleja el perfil de seguridad conocido de la administración oral, subcutánea y nasal de sumatriptán. La administración de sumatriptán a través del parche no reveló ningún efecto adverso inesperado y fue bien tolerado.

Resultados

Los resultados farmacocinéticos para Tratamientos B, C y D (los procedimientos de administración subcutánea, oral y nasal) fueron comparables a los presentados en las etiquetas del producto aprobado. Las curvas de tiempo de concentración de plasma de sumatriptán para los dos parches iontoforéticos de la invención no eran sustancialmente diferentes entre sí, lo que indica que la administración transdérmica de sumatriptán no está influenciada significativamente por las diferencias en la carga de la formulación en el intervalo de 2,6 a 3,0 gramos. Los tratamientos utilizando los parches de la invención produjeron farmacocinética de sumatriptán de plasma intermedio entre el tratamiento D (20 mg de spray nasal de sumatriptán) y el tratamiento B (100 mg de comprimidos orales de sumatriptán). Los parches de la invención liberaban sumatriptán con una $C_{máx}$ de 23 a 25 ng/ml y las concentraciones plasmáticas sostenidas de sumatriptán en este rango para las 4 horas completas de flujo de corriente. Estos resultados confirman y extienden los datos farmacocinéticos obtenidos en el Ejemplo 1.

Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando simplemente la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de la presente invención siempre que estén cubiertos por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un parche iontoforético para uso en un procedimiento para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto, que comprende la administración por iontoforesis a dicho sujeto de una cantidad de un sumatriptán o una sal del mismo utilizando una corriente de 4,0 mA, por lo menos durante una parte del período de tratamiento, de manera que se trate dicho estado sensible al sumatriptán en dicho sujeto, donde dicha parte de dicho período de tratamiento es de 60 minutos, y donde dicho procedimiento comprende, además, un período de tratamiento de corriente baja usando una corriente de 2,0 mA, y donde dicho periodo de tratamiento con una corriente baja es de 3 horas de duración.
2. El parche iontoforético de la reivindicación 1, donde dicho procedimiento se utiliza para tratar un estado sensible al sumatriptán en un sujeto, que comprende la administración por iontoforesis a dicho sujeto de una cantidad de sumatriptán utilizando una corriente de 4 mA durante un período de tratamiento de una hora a alta corriente y a continuación una corriente de 2 mA durante un periodo de tratamiento a baja corriente, de tal manera que dicho sujeto reciba el tratamiento para dicho estado sensible al sumatriptán.
3. El parche iontoforético de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} con un intervalo de confianza del 95% entre 99 y 128 h*ng/ml y una $C_{m\acute{a}x}$ con un intervalo de confianza del 95% entre 20 y 28 ng/ml; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} dentro de un intervalo de confianza del 95% entre 99 y 128 h*ng/ml donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} entre 99 y 128 h*ng/ml; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una $C_{m\acute{a}x}$ dentro de un intervalo de confianza del 95% entre 20 y 28 ng/ml; o donde dicho sumatriptán se administra de tal manera que se consigue una $C_{m\acute{a}x}$ de 23-25 ng/ml y las concentraciones plasmáticas se mantienen durante al menos tres horas; o donde dicha cantidad de sumatriptán da lugar a una AUC_{0-inf} entre 99 y 128 h*ng/ml una $C_{m\acute{a}x}$ entre 20 y 28 ng/ml.
4. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho parche emplea una densidad de corriente de al menos 0,10 mA/cm² o superior durante al menos una parte de dicho periodo de tratamiento.
5. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tratamiento comprende un período de alta densidad de corriente y un período de baja densidad de corriente y donde dicho período de densidad de corriente alta tiene una densidad de corriente de entre 0,10 mA/cm² y 0,30 mA/cm² y dicho período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de 0,05 mA/cm² y 0,15 mA/cm².
6. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tratamiento comprende un período de alta densidad de corriente y un período de baja densidad de corriente y donde dicho período de densidad de corriente alta tiene una densidad de corriente de entre 0,13 mA/cm² y 0,4 mA/cm² y dicho período de baja densidad de corriente tiene una densidad de corriente de 0,067 mA/cm² y 0,2 mA/cm².
7. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha cantidad eficaz de sumatriptán se administra sin efectos adversos sustanciales, opcionalmente cuando dichos efectos adversos comprenden dolor, sensaciones de presión o sensaciones atípicas.
8. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha administración de sumatriptán da lugar a una $AUC_{0-inf} \cdot t_{1/2}$, o el coeficiente de varianza (CV) de $C_{m\acute{a}x}$ de menos del 25%.
9. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde dicha cantidad eficaz de sumatriptán se administra sin irritar sustancialmente la piel de dicho sujeto.

10. El parche iontoforético de la reivindicación 9, donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa poco o ningún eritema, o donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa lesiones poco o nada puntiformes.
- 5 11. El parche iontoforético de la reivindicación 9, donde dicha administración iontoforética de sumatriptán causa lesiones poco o nada puntiformes.
12. El parche iontoforético de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicho estado sensible al sumatriptán es una migraña.
- 10 13. El parche iontoforético de la reivindicación 1, donde la sal de sumatriptán es succinato de sumatriptán.