



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81625 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/381
A61K 31/045

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РОТИГОТИНУ ДЛЯ ТРАНСЕПІКУТАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ВТОМЛЕНИХ НІГ

1

2

(21) 20041109078

(22) 05.05.2003

(24) 25.01.2008

(86) РСТ/ЕР03/04685, 05.05.2003

(31) 102 20 230.3

(32) 06.05.2002

(33) DE

(72) ЛАУТЕРБАХ ТОМАС, ШОЛЛМАЙЄР ЕРВІН

(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ

(56)	EP	0	168	505
------	----	---	-----	-----

RU	2	272	625
----	---	-----	-----

EP	1	256	339
----	---	-----	-----

DE 100 41 479

(57) 1. Застосування (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу (ротиготину) для виробництва ліків для трансепікутального лікування синдрому втомлених ніг.

2. Застосування за п. 1, при якому ліки є придатними для нанесення від 0,5 мг до 10 мг активної речовини на добу.

3. Застосування трансдермальної терапевтичної системи (TDS), що містить шар підкладки, яка є інертною по відношенню до компонентів матриці, матричний шар, що самоклеїться та містить (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол, і захисну плівку, яку слід видаляти перед застосуванням, де вказаний матричний шар містить

а) як основу неводний полімерний адгезив на основі акрилату або силікону, та

б) вільну основу (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу в ефективній кількості,

як лікарського засобу для трансепікутального лікування синдрому втомлених ніг (RLS).

4. Застосування трансдермальної терапевтичної системи за п. 3, при якому матричний шар трансдермальної терапевтичної системи має розчинність $\geq 5\%$ (г/г) для вільної основи (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу.

5. Застосування за п. 3, яке відрізняється тим, що матриця містить $<0,5\%$ (г/г) неорганічних силікатних частинок.

6. Застосування за п. 3, яке відрізняється тим, що матриця містить $< 0,05\%$ (г/г) неорганічних силікатних частинок.

7. Застосування за п. 3, при якому полімерний адгезив на основі акрилату містить щонайменше два з наступних мономерів:

акрилову кислоту, акриламід, гексилакрилат, 2-етилгексилакрилат, гідроксіетилакрилат, октилакрилат, бутилакрилат, метилакрилат, гліцидилакрилат, метакрилову кислоту, метакриламід, гексилметилакрилат, 2-етилгексилметакрилат, октилметакрилат, метилметакрилат, гліцидилметакрилат, вінілацетат або вінілпіролідон.

8. Застосування за п. 3, при якому полімерний адгезив на основі силікону містить допоміжні речовини для поліпшення розчинності (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу у формі гідрофільних полімерів або гліцерину або похідних гліцерину.

9. Застосування за п. 7 або 8, при якому (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол міститься в полімерному адгезиві на основі акрилату в концентрації від 10 до 35% (г/г) або в полімерному адгезиві на основі силікону в концентрації від 5 до 40% (г/г).

10. Застосування за п. 9, де TDS містить речовини, які поліпшують проникнення (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу в шкіру людини, що вибрані з групи жирних спиртів, жирних кислот, складних ефірів жирних кислот, амідів жирних кислот, гліцерину або його похідних, N-метилпіролідону, терпенів або терпенових похідних.

11. Застосування за п. 10, при якому речовиною, що сприяє проникненню, є олеїнова кислота або олеїловий спирт.

12. Застосування за п. 8, при якому гідрофільним полімером є полівінілпіролідон, співполімер вінілпіролідону і вінілацетату, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь або співполімер етилену і вінілацетату.

13. Застосування за п. 12, при якому гідрофільним полімером є розчинний полівінілпіролідон, який міститься в концентрації від 1,5 до 5% (г/г) в матричному шарі, що містить активну речовину.

(13) C2

(11) 81625

(19) UA

14. Застосування за п. 3, де TDS містить суміш щонайменше одного силікону адгезиву високої липкості і щонайменше одного силіконового адгезиву середньої липкості.

15. Застосування за п. 14, де TDS додатково містить солюбілізуєчий агент.

16. Застосування за п. 15, де солюбілізуєчим агентом є розчинний полівінілпіролідон.

17. Застосування за будь-яким з пп. 14-16, де TDS містить менше 1% мас. неорганічних силікатів.

18. Застосування за п. 17, де TDS вільна від неорганічних силікатів.

19. Застосування за п. 3, де TDS має розмір від 5 до 20 cm^2 і містить від 0,4 до 0,5 mg/cm^2 ротигоїтину в кількості активного компонента в матриці, яка містить, в основному, суміш щонайменше двох аміностійких силіконових адгезивів.

Даний винахід відноситься до застосування ротигоїтина для виготовлення ліків у формі для трансепікутального введення, зокрема у формі трансдермальної терапевтичної системи (TDS), для лікування синдрому втомлених ніг.

Синдром втомлених ніг, також далі в описі згадується як RLS, представляє собою неврологічний розлад і виявляється у вигляді парестезії в ногах, що супроводжується сильним побудженням до руху. RLS виявляється у вигляді пощипування, пульсації, напруги, сверблячки, паління, спазмів або болів і викликає в хворих непереборне спонукання до руху. Ці симптоми часто мають місце, коли хворий відпочиває.

Ці сенсорні розлади і побудження до руху, що явилось наслідком цього, веде до неспокою і порушень сну, особливо увечері під час засипання і в процесі нічного сну.

RLS може зустрічатися в будь-якому віці, але із збільшенням віку він зустрічається частіше. Поширеність його серед населення в цілому складає приблизно 10%. За природою симптомів RLS явився однією з найбільш частих причин порушень сну. RLS явився причиною розладів сну/пробудження в 5% людей у віці від 20 до 40 років, в 20% людей у віці від 40 до 60 років, і в 35% людей старше за шістьдесят років.

Якщо якість сну або якість життя пацієнтів стає все більш обмеженою RLS, або якщо пацієнти страждають від утомленості протягом дня, це вказує на доцільність терапії. Необхідність терапії, як правило, виникає у віці від 40 до 50 років.

В терапевтичних дослідженнях успіх монотерапій, в яких застосовували агоністи дофаміна, опіати, бензодіазепіни, карбамазепін, клонідін або леводофа (L-DOPA) в комбінації з інгібітором дофа-декарбоксилази, був різним.

Частіше всього досліджували застосування L-DOPA при RLS. При тривалій терапії L-DOPA мало місце явне зменшення симптомів, і якість життя і сну поліпшувалося. Але недоліком такої терапії є те, що в ряду пацієнтів цей ефект зберігає-

ться тільки протягом короткого часу внаслідок короткого періоду напіврозпаду L-DOPA. Тривале застосування, крім того, веде до зменшення ефекту (розвитку толерантності) та/або до переміщення симптомів RLS на ранок (відкат) або до погіршення симптомів, причому порушення також мають місце протягом дня (наростання).

Наростання, відкат і толерантність детально описуються при RLS таким чином:

а) Наростання

В пацієнтів з RLS наростання включає

- більш ранню появу симптомів RLS увечері, ніж до лікування;

- поява симптомів протягом дня;

- поразка інших частин тіла, звичайно рук; або

- більш швидкий розвиток симптомів, чим без лікування.

Особливо одна з форм наростання в пацієнтів з RLS явилася небажаною. Вона описана як посилення тяжкості симптомів RLS протягом дня з подальшим ослабленням симптомів вночі, якщо ліки, відповідно, приймають увечері.

б) Відкат

Це явище подібно наростанню і виявляється, зокрема, у вигляді появи симптомів RLS вранці відразу після пробудження, коли рівень дії знижений.

в) Толерантність

Це явище може описано в пацієнтів з RLS як пристосовування до терапії, заснованої на активній речовині.

Вона виявляється або в тому, що для полегшення аналогічних симптомів RLS пацієнту потрібно вводити постійно зростаючі дози активної речовини, або аналогічна кількість активної речовини не полегшує симптоми в такому ж ступені, як на початку терапії.

Крім того, окремі агоністи дофаміна досліджували відносно їх терапевтичної застосовності в короткострокових терапевтичних дослідженнях.

Серед вивчених агоністів дофаміна були: бромокриптин, каберголін, альфа-дигідроергокриптин, лізурид, перголід, праміпексол і ропинірол. Було знайдено, що все ці агоністи дофаміна ефективні, проте їх недоліком явилось те, що вони викликають побічні дії, такі як нудота, блювота, запаморочення, гіпотонія, замок і безсоння, які, як правило, виникають на початку і залежать від дози.

При RLS також застосовували бензодіазепіни і опіати. Проте через небезпеку звикання і розвитку толерантності до них ці речовини лише обмежено застосовні в терапії.

Дія клонідіна, 2-(2,6-дихлораніліно)-4,5-дигідроімідазола, що вводиться трансдермально і який спочатку був розроблений як гіпотензивний і містичний агент, вивчали відносно лікування RLS. В результаті було знайдено, що хоча затримка настання сну зменшувалася, з другого боку не спостерігалось ніякої дії на якість сну, частоту пробудження і періодичні рухи ніг під час сну

(PLMS). Оскільки в якості монотерапії є більш ефективні речовини, клонідін в даний час тільки обмежено рекомендують як альтернативну форму терапії.

Більшість сучасних монотерапій, наприклад терапія L-DOPA, мають той недолік, що кількість відповідної активної речовини необхідно збільшувати залежно від тривалості терапії з метою забезпечення терапевтичного успіху. Терапія, отже, неминуче пов'язана з наростаючою толерантністю до активної речовини.

Комбіновані терапії, таким чином, повинні подолати недоліки, пов'язані з монотерапіями.

В [WO 01/13903], наприклад, описана комбінація активних речовин, що міститься в числі інших в TD3 для лікування синдрому втомлених ніг і яка складається з $\alpha 2$ -агоніста і додаткового нейропсихологічного лікарського засобу, який ослабляє симптоми RLS при монотерапії.

Як компонент комбінації активних речовин в якості нейропсихологічного лікарського засобу з групи агоністів дофаміну, згаданий в числі інших S(-) -2-(М-пропил-М-2-тієнілетиламіно)-5-гідрокситетралін (наприклад як N-0923). Проте приклади цього втілення відсутні.

В [WO 01/13902] описана, в числі інших, комбінація активних речовин для трансдермального застосування, що складається з $\alpha 2$ -агоніста клонідіна і агоніста дофаміна праміпексола, для лікування синдрому втомлених ніг.

В прикладах втілення в обох документах описано лікування двох пацієнтів з використанням комбінованої терапії, що складається з праміпексола і клонідіна.

Праміпексол по суті визнаний для лікування сенсорно-моторних симптомів RLS.

Втомленість, погіршене травлення (диспепсія), головні болі і секреторний застій описані як істотні додаткові небажані дії (побічні дії) цієї речовини.

Проте, оскільки клонідін, присутній в комбінації активних речовин, як це пропонується в докладних описах WO, не впливає на якість сну, частоту пробуджень або періодичні рухи ніг під час сну, отже, активна речовина клонідін не вносить істотного внеску в полегшення RLS.

Отже, як вказано вище, $\alpha 2$ -агоніст клонідін явився лише другорядним у виборі засобу для лікування RLS.

Це підтверджується Фондом синдрому втомлених ніг [CША (US American Restless Leg Syndrome) у "RLS Medical Bulletin"].

В розділі, озаглавленому «Терапія» ("Treatment"), «другорядні фармакотерапії» розглядаються після «першорядних фармакотерапій». «Другорядні фармакотерапії» визначені як терапії, що недостатньо добре зарекомендували себе, або ефективність яких в лікуванні RLS обмежена.

На додаток до інших активних речовин клонідін також згадують як недостатньо ефективне при RLS захворюванні.

Зроблено висновок, що застосування клонідіна для лікування RLS не можна рекомендувати впевнено. Пацієнтам повинно бути

зрозуміло, що дані на користь застосування цієї речовини мінімальні.

Нарешті, лікування комбінованою терапією, як описано в двох описах WO, приведених вище, проводили всього тільки на двох випробовуваних людях (в кожному випадку на одному (1) випробовуваному чоловіку і одній (1) випробовуваній жінці), і, отже, неможливо зробити які-небудь висновки щодо терапії та її течії.

Запропоновані препарати у вигляді пластиру або незручні в обігу, технічно важкі в здійсненні, або економічно не вигідні.

Якщо, як констатується у вказаних вище описах WO, кожен з двох активних речовин наносить на окремий пластр, то користуватися ними стає складним для пацієнта, і комплаєнтність не є достатньою. Існує, серед іншого, небезпека переплутати пластири, і, отже, пацієнт буде застосовувати два (2) пластири з однією і тією ж активною речовиною.

Якщо дві активні речовини поміщають у вигляді суміші на той же самий пластр, не можна гарантувати, що терапевтично необхідна доза кожного індивідуального компонента зможе чинити дію. Необхідна ефективність, таким чином, не має достатніх гарантій.

Якщо дві активні речовини поміщають на пластр по окремо, виготовлення такого пластиру є складним по виконанню і дорогим.

Нарешті, терапію захворювання слід здійснювати по можливості індивідуальними речовинами, щоб забезпечувати наскільки можливо незначні взаємодії з іншими речовинами, що вводяться. Ця вимога до терапії є істотною для RLS, оскільки це захворювання, як вказано вище, з'являється із збільшенням віку, коли часто зустрічається множинна захворюваність.

У разі лікарської терапії RLS необхідно долати ряд перешкод.

Наприклад, при введенні леводофа можливо тільки обмежене і нерівномірне всмоктування в кишечнику, зокрема, в дванадцятипалій кишці і, отже, не можна досягти відтворних рівнів в плазмі. Це особливо вірно у разі одночасного прийому їжі.

Більшість активних речовин, які можна застосовувати при RLS захворюванні, при пероральному введенні піддаються пресистемному метаболізму в печінці.

У разі перорального введення ці чинники можуть привести до сповільненого або невідтворного початку дії і непередбачуваній тривалості дії. Особливо небажаними є зміни концентрації леводофа, що викликаються ними в плазмі.

Максимальні значення концентрації в плазмі часто пов'язані з появою небажаних побічних ефектів, проте, якщо рівень в плазмі дуже низький, зменшується дія. Отже, L-dopa необхідно вводити кілька разів в добу, що може привести до проблем комплаєнтності.

Недоліки перорального введення, перераховані вище, привели до пошуку інших, більш ефективних способів введення леводофа або інших речовин, активних відносно RLS захворювання. Розглядалися наступні, не

пероральні, способи введення: внутрішньовенний трансдермальний підшкірний внутрішньом'язовий інтрацеребро-вентрикулярний, інтраназальний, легеневий, сублінгвальний або інтаректальний.

Проте жоден з цих способів до цього моменту не привів ні до терапевтично задовільних систем введення, ні до терапевтичних успіхів.

Обмеженнями запропонованих не пероральних способів введення, зокрема, є те, що деякі з них є інвазивними, і можуть мати місце ускладнення. Прикладом цього було тривале інтрадуоденальне введення розчину леводофа. Заміна наконечників катетера, зокрема, часто пов'язана з ранками і болем.

Безперервна внутрішньовенна або підшкірна інфузія також не явився терапевтично задовільною. Хоча, наприклад, при підшкірному вводяться інфузіях апоморфіна, можна досягти стабільних концентрацій в плазмі, у випадку якщо апоморфін потрібно вводити кілька разів на добу протягом тривалого періоду часу мають місце неприйнятні місцеві роздратування.

Отже, існувала і до цього часу існує необхідність знаходження активної речовини для терапії PLS,

- яке добре переноситься
- яке можна застосовувати у вигляді монотерапії, і
- яке присутнє у фармацевтичному/технічному препараті, що відповідає терапевтичним вимогам, і препарат якого, що містить активну речовину, можна виробляти способом, підходящим з точки зору як технології, так і вартості.

Несподівано і непередбачувано було знайдено, що форма для трансепікутального введення, що містить ротиготин, зокрема у формі TDS, терапевтично корисна в лікуванні RLS. Така форма для введення терапевтично ефективна, зокрема для лікування RLS пацієнтів, залежних від безперервного тривалого лікування симптомів PLS і які піддані наростанню RLS.

Цей винахід відноситься до застосування ротиготина для виготовлення фармацевтичної композиції у формі трансепікутального фармацевтичного препарату, зокрема, у формі трансдермальної терапевтичної системи (TDS), яка дозволяє уникнути недоліків, відомих з рівня техніки сучасних монотерапій з перорально активними речовинами, що вводяться.

Несподівано було показано, що введення ротиготина як агента монотерапії в трансепікутальній композиції, зокрема у формі фармацевтичної композиції TDS, викликає придушення і ослаблення симптомів RLS, причому активну речовину ротиготин, в протилежність відомим до теперішнього часу монотерапіям, також можна вводити в дуже низьких дозах протягом тривалого періоду, і він добре переноситься.

Форма для введення за даним винаходом особливо придатна для лікування симптомів RLS від середньої тяжкості до важких.

Ротиготин представляє собою INN (Міжнародне непатентоване найменування) хімічної речовини (-

)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола.

Сполуку (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол одержують по суті відомим способом. Вказану вище сполуку одержують, як описано в [EP 0168505B1]. Зміст даного посилання включений в опис цього винаходу у всій її повноті.

Відомо, що (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол можна застосовувати як засіб для лікування хвороби Паркінсона.

Проте у зв'язку з цим важливо відзначити, що RLS розлад не є формою хвороби Паркінсона, а швидше представляє собою інше захворювання.

Знайдено, що введення (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола в трансепікутальній формі сприятливо впливає на захворювання - синдром втомлених ніг.

Сполука, яку слід застосовувати згідно з даним винаходом, несподівано демонструє специфічну дію навіть в дуже низьких дозах, що робить можливим його застосування в лікуванні синдрому втомлених ніг. Ця сполука краще, ніж відомі сполуки, ефективні для симптомів синдрому втомлених ніг, як відносно сили дії, так і його специфічності.

Така ефективна і специфічна дія не була відома до теперішнього часу для ряду агентів проти RLS, призначених для застосування в монотерапії, відомих з рівня техніки, і, отже, застосування цієї сполуки у формі для введення, згідно з винаходом, як терапевтичного агента для синдрому втомлених ніг явилось придбанням для фармацевтики і медицини.

Форма для введення згідно з винаходом забезпечує, терапевтично корисно, постійні рівні в плазмі, що дозволяє уникнути пульсуючих рівнів в плазмі, які мають місце при введенні пероральних форм. Зокрема, відсутня взаємодія з їжею, яка відома для терапії L-dopa, слідством якого явилось те, що рівні в плазмі і терапевтичні ефекти відтворюються.

Одною з переваг винаходу є те, що при застосуванні активної речовини ротиготина у формі для трансдермального використання при лікуванні синдрому втомлених ніг, для покращення стану пацієнта достатньо тільки низьких доз, при цьому відсутні неприпустимі, небажані ефекти (побічні дії); це особливо важливо для пригнічення наростання. Це особливо бажано, оскільки для приблизно половини RLS пацієнтів з наростанням необхідна зміна лікарняної терапії. Крім того, у пацієнтів з RLS покращалась сприятливість і показники ефективності. Активну речовину застосовують в кількості від 1.0 до 10 мг, переважно в кількості від 0,5 до 5мг на добу, що є особливо переважним згідно з даним винаходом.

Наступною перевагою форми для введення за винаходом є зручне забезпечення активною речовиною ротиготином протягом щонайменше 24 годин при постійних рівнях в плазмі.

Активну речовину наносять на шкіру пацієнта у формі трансепікутальної аплікації у вигляді мазі,

гелю або крему, проте переважно його вводять у вигляді TDS у формі пластиру.

Згідно з винаходом трансдермальна терапевтична система має шар підкладки, інертної по відношенню до компонентів матриці, матричний шар, що сам клеїться та містить (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол, захисну плівку, яку слідє видаляти перед застосуванням, і відрізняється тим, що вказаний матричний шар

а) містить як основу неводний полімерний адгезив на акрилатній або силіконовій основі

б) забезпечує розчинність вільної основи (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола > 5% (г/г), і

в) містить вільну основу (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол в ефективній кількості.

Згідно наступному удосконаленню матриця TDS містить <0,5% (г/г) неорганічних силікатних частинок.

Згідно з наступним особливо переважним удосконаленням трансдермальна терапевтична система містить < 0,05% (г/г) неорганічних силікатних частинок в матриці.

Згідно одному втіленню винаходу трансдермальна система містить полімерний адгезив на основі акрилата, що містить щонайменше два з наступних мономерів:

акрилову кислоту акриламід, гексилакрилат, 2-етилгексилакрилат, гідроксиетилакрилат, октилакрилат, бутилакрилат, метилакрилат, гліциділакрилат, метакрилову кислоту, метакриламід, гексилметилакрилат, 2-етилгексилметакрилат, октилметакрилат, метилметакрилат, гліциділметакрилат, винілацетат або винілпірролідон.

Згідно наступному переважному удосконаленню винаходу трансдермальна система містить полімерний адгезив на основі силікону з допоміжними речовинами для поліпшення розчинності (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу у формі гідрофільних полімерів, або гліцерину або похідних гліцерину.

Згідно наступному втіленню винаходу в трансдермальній системі (-)-5, 6, 7, 8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол міститься в полімерному адгезиві на основі акрилату в концентрації від 10 до 35% [г/г] або в полімерному адгезиві на основі силікону в концентрації від 5 до 40% [г/г].

Згідно іншому додатковому удосконаленню винаходу трансдермальна система містить речовини, які поліпшують проникнення (-)-5, 6, 7, 8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу в шкіру людини.

Згідно даному винаходу речовина для трансдермальної системи, що сприяє проникненню, вибрана з групи жирних спиртів, жирних кислот, складних ефірів жирних кислот, амідів жирних кислот, гліцерину або його похідних, N-метилпірролідона, терпенів або терпенових похідних.

Згідно втіленню винаходу речовина в трансдермальній терапевтичній системі, що сприяє проникненню, представляє собою олеїнову кислоту або олеїловий спирт.

Згідно даному винаходу гідрофільний полімер в трансдермальній системі переважно є полівінілпірролідон, сополімер винілпірролідона і винілацетата, поліетиленгліколь, поліпропиленгліколь або сополімер етилену і винілацетата.

В наступному втіленні гідрофільний полімер в трансдермальній системі міститься в матричному шарі, що містить активну речовину, у формі розчинного полівінілпірролідона і в концентрації від 1,5 до 5% (г/г).

Згідно даному винаходу трансдермальна система може додатково містити в матриці інертних наповнювачів для поліпшення когезії.

Трансдермальна терапевтична система може бути одержана, як детально описано в прикладах втілення в [EP 1033978 B1].

Фармацевтичний продукт згідно з цим винаходом містить шар підкладки, інертний по відношенню до компонентів матриці, матричний шар, що сам клеїться, та містить ефективну кількість ретиготина або ретиготина гідрохлориду і захисну плівку, яку слідє видаляти перед застосуванням.

Приклад втілення 1

Поліакрилатна система з (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолом

66г 50%-ного розчину Eucradit E100 в етилацетат додають до 264 г розчину поліакрилатного адгезива із вмістом сухих речовин 50%, і після додавання 36 г олеїлового спирту цю масу гомогенізують перемішуванням.

Потім 89,65г (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола розчиняють в 200мл метилетилкетона і додають до вказаної вище маси при перемішуванні. Як тільки маса гомогенізується, її наносять на силіконізовану полізфирну плівку, використовуючи відповідний ракельний ніж. Товщину даної вологої плівки слід робити такою, щоб після видалення розчинника шляхом висушування протягом 30 хвилин при 50°C отримана в результаті маса покриття складала 60г/м.

Потім висушену матричну плівку ламінують полізфирною плівкою завтовшки 13 мкм. Після цього з отриманого в результаті багатошарового пластиру штампують готові пластири бажаного розміру і упаковують в пакувальні пакети.

Концентрація (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола в матриці пластиру складає 30,8%. Підходящими поліакрилатними адгезивами є, наприклад, [Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353 і Durotak 387-2516, все від National Starch & Chemical].

Приклад втілення 2

Система силікону з (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолом

18г (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтола, розчиненого в 40г етанолу, додають до 24г 25%-ного розчину

Kollidon 90F, і цю масу гомогенізують. До цієї маси потім додають 251г розчину амбностійкого клею силікону, із вмістом сухих речовин 70%, і цю масу гомогенізують шляхом додаткового перемішування.

Потім цю масу наносять на поліефірну плівку з нанесеним адгезивом (Scotchhak 1022), використовуючи відповідний ракельний ніж, товщиною, що приводить до маси покриття 50г/м² після видалення розчинника за допомогою висушування протягом 30 хвилин при 50°C.

Потім висушену матричну плівку ламінують поліефірною плівкою завтовшки 13мкм. Готові пластири бажаного розміру штампують з отриманого в результаті багатошарового пластиру і упаковують в пакувальні пакети.

Концентрація (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тіеніл)тил]амшо]-1 -нафтола в матриці пластиру складає 9%.

Підходящими аміностійкими клейкими силіконовими адгезивами є, наприклад BIO-PSA Q7-4301 та BIO-PSA Q7-420-1, обидва від Dow Corning.

Приклад втілення 3

25г (-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тіеніл)етил]аміно]-1 -нафтола гідрохлорида перемішують разом з 14,7г метасиліката натрію або 16,8 г три-силіката натрію в 40мл етанолу при кімнатній температурі протягом 48 годин. Потім розчин активної речовини можливо фільтрують і додають 9,2г олеїло-вого спирту, 63,2г 52%-ного розчину поліакрилатного адгезива (Durotak 387-2287 фірми National & Chemical) і 22,8г 40%-ного (г/г) розчину Eugradit E100 (Rohm-Pharma), і цю масу потім гомогенізують шляхом механічного перемішування.

Цю масу потім наносять на підходящу поліефірну плівку з нанесеним клеєм для отримання матриці пластиру, і розчинник видаляють висушуванням протягом 20 хвилин при 50°C. Маса покриття висушеної матричної плівки складає 80г/м².

Висушену матричну плівку ламінують поліефірною плівкою завтовшки 23мкм. Окремі пластири штампують з готового багатошарового матеріалу.

Нарешті, згідно з винаходом, виключно переважним є застосування транс-дермальної терапевтичної системи на основі силікону, яка повинна містити щонайменше одну аміностійку сполуку силікону як основного компоненту.

Силіконова сполука звичайно є чутливим до тиску адгезивом або сумішшю таких адгезивів і утворює матрицю, в яку поміщені інші компоненти TDS. Крім того, адгезив(и) повинен(ні) бути фармацевтично прийнятними, тобто вони є біологічно сумісними, не сенсibiliзуючими і не дратівливими для шкіри. Особливо переважні силіконові адгезиви для застосування згідно з винаходом, крім того, повинні відповідати наступним вимогам:

- зберігати адгезійні та когезійні властивості у присутності вологи або поту в межах нормальних температурних коливань,

-володіти доброю сумісністю з ротиготином, а також з іншими носіями, що використовуються в препараті, зокрема адгезив не повинен взаємодіяти з аміногрупою ротиготина.

Було показано, що особливо корисними відповідно до даного винаходу є чутливі до тиску адгезиви типу суміші, що утворює сіть розчинного полі-конденсованого полідиметилсилоксана (POM8)/смоли, де кінцеві ефірні групи захищені, наприклад групами триметилсиліл (TMS). Переважними адгезивами цього типу є чутливі до тиску силіконові адгезиви BIO-PSA, що виробляються фірмою Dow Corning, зокрема марки Q7-4201 і Q7-4301. Але так само можна використовувати і інші силіконові адгезиви.

Для такого ж застосування згідно з рішенням додатково і переважно запропонована також трансдермальна терапевтична система на основі силікона, яка містить дві або більше силіконові смоли як основні компоненти адгезива. Може бути переважним, щоб така суміш силіконових адгезивів містила щонайменше один клей високої липкості і щонайменше один клей середньої липкості для забезпечення оптимального балансу між доброю адгезією і низькою холодоотекучістю. Надлишкова холодоотекучість може привести до того, що пластир буде надто м'яким і буде легко прилітати до упаковки або до одягу пацієнта. Представляється, що, крім того, така суміш клейких речовин особливо корисна для отримання ефективно трансдермальної терапевтичної системи. Доведено, що суміш вказаних вище аміностійких чутливих до тиску силіконів адгезивів Q7-4201 (середня клейкість) і Q7-4301 (висока клейкість) приблизно в рівних кількостях особливо корисна згідно з винаходом.

Трансдермальна терапевтична система на основі силікону для застосування згідно з винаходом містить менше 1% мас. неорганічних силікатів, найбільш переважно, щоб вона зовсім не містила неорганічних силікатів.

Вміст води в трансдермальній терапевтичній системі для застосування згідно з винаходом переважно настільки низький, щоб не було необхідності у випаровуванні води в процесі виготовлення TDS. Вміст води недавно виготовленого пластиру звичайно складає менше 2% мас/мас, і переважно складає 1% мас, або менше.

В особливо переважному втіленні згідно з винаходом трансдермальна терапевтична система має площу поверхні від 10 до 30 см², переважно від 5 до 20см². Очевидно, що, TDS що має площу поверхні наприклад 20см² фармакологічно еквівалентна двом пластирам по 10 см² або чотирьом пластирам по 5см², що мають таку кількість ліків на см², і може бути замінена ними. Отже очевидно, що площі поверхні, вказані в даній заявці, відносяться до сумарної поверхні всіх TDS, що одночасно вживаються пацієнтом.

Пропозиція і застосування одній або більш ніж однієї трансдермальної терапевтичної системи згідно з винаходом має фармакологічну перевагу перед пероральною терапією в тому, що лікуючий лікар може визначити оптимальну для пацієнта

дозу порівняно швидко, індивідуально і точно, наприклад шляхом простого збільшення числа або розміру пластирів, які потрібно застосовувати пацієнту.

Якщо бажано семиденний пластр, як правило, необхідні більш високі кількості ліків. Було знайдено, що вміст ротигоїтина в інтервалі від приблизно 0,4 до 0,5% мас, особливо переважно, оскільки ліки, що містяться в TDS, використовуються оптимально, тобто кількість ліків, що залишається в TDS після введення, дуже низька. Доза, що вводиться при використуванні такої TDS, звичайно складає 50% або більш від кількості ліків, що початково містяться в TDS, і може складати до 80-90%.

Той факт, що трансдермальна терапевтична система на основі силікону, згідно з винаходом, чинить значну терапевтичну дію на симптоми синдрому втомлених ніг навіть при площах поверхні від 10 до 20см², зокрема менше 10см², і при низьких кількостях ліків приблизно 0,4-0,5мг/см², зокрема 0,45мг/см², повинен розглядатися як ще одна перевага винаходу.

Трансдермальна терапевтична система, згідно з винаходом, переважно є пластиром з суцільною липкою матрицею, що містить ліки щонайменше в його центральній частині. Проте в даний винахід також включені трансдермальні еквіваленти таких пластирів, тобто втілення, при якому ліки розподілені в інертній, але не липкій силіконовій матриці в центральній частині TDS, а липка частина знаходиться вздовж країв пластиру.

Винахід, крім того, відноситься до способу лікування RLS, при якому пацієнту наносять трансдермальну терапевтичну систему, що має площу поверхні від 5 до 20см².

Нижче більш детально описано даний винахід і його найкраще втілення.

Приклад втілення 4

Трансдермальну терапевтичну систему з використанням комбінації чутливих до тиску силіконів адгезивів одержували таким чином.

(-)-5,6,7,8-Тетрагідро-6-[пропил[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафталенола гідрохлорид (ротигоїтин гідрохлорид, 150 г) додавали до розчину 17,05г NaOH в 218 г етанолу (96%). Отриману в результаті суміш перемішували протягом приблизно 10 хвилин. Потім додавали 23,7 г натрій-фосфатного буферного розчину (8,35 г NaH₂PO₄·2H₂O і 16,07г NaH₂PO₄·2H₂O в 90,3г води). Нерозчинні речовини або ті, що випали в осад, відділяли від суміші фільтрацією. Фільтрат промивали 60,4г етанолу (96%), щоб отримати етанольний розчин ротигоїтина, що не містить часток у формі вільної основи.

Цю дисперсію наносили на відповідну поліефірну підложку (SCOTCHPAK ® 1022), що вивільняє речовину, використовуючи відповідний ракельний ніж, і розчинники безперервно видаляли в сушильній шафі при температурах до 80 °C включно протягом приблизно 30 хвилин, і таким чином одержували липку матрицю, що містить ліки та має масу покриття 50 г/м². Висушену матричну плівку ламінували з плівковою підкладкою поліефір-ного типу (SCOTCHPAK ®

1109). Індивідуальні пластири бажаних розмірів (наприклад 5см , 10см , 20см , 30см) штампували з готових ламінатів і запаювали в пакети в потоці азоту.

В приведеній нижче таблиці показана композиція трансдермальної терапевтичної системи згідно з винаходом, в мг/20см², яка містить комбінацію PSA (чутливих до тиску адгезивів) типу силікону.

Компоненти композиції	Кількість (мг)
Ротигоїтин підстава	9,00
Полівінілпірролідон	2,00
Силікон BIO-PSA® Q7-4301	44,47
Силікон BIO-PSA® Q7-4201	44,46
Аскорбілпальмітат	0,02
DL-альфа-токоферол	0,05
Метабісульфіт натрію	0,0006
Маса покриття матриці	50 г/м ²
Клінічні випробування	

TDS ротигоїтина, отриману відповідно до прикладу втілення 4, досліджували в плацебо-контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробуваннях в декількох центрах і включали в трьохгрупове паралельне дослідження 63 пацієнтів, страждаючих ідіопатичними захворюваннями синдрому втомлених ніг в ступеню від середньої тяжкості до дуже важких.

Середній вік пацієнтів складав 58,3 років. Рандомізація трьох груп лікування була адекватно збалансована відносно статі, віку і тяжкості попереднього захворювання.

Пацієнтів лікували TDS ротигоїтина після поступового і повного припинення поточної терапії L-dopa і перервою в терапії (виведенням) протягом 7±4 діб.

Протягом періоду лікування вісім (8) діб пацієнтів однієї групи лікували 5 см TDS, а пацієнтів іншої групи лікували 10 см TDS. Для порівняння пацієнтів в групі плацебо лікували TDS з плацебо. Всі ці групи одержували 4 пластири у вигляді комбінації пластирів справжніх пластирів і пластирів з плацебо. Перша група, наприклад, одержувала комбінацію двох 2,5см² справжніх пластирів і двох пластирів з плацебо, а друга група одержувала чотири 2,5см справжнього пластиру. Група плацебо одержувала чотири пластири з плацебо. TDS з площею 2,5см містила кількість ротигоїтина 1,125мг. Отже, 5см² система містила кількість ротигоїтина 2,25 мг, і 10см² TDS містила 4,5мг. За 24 години приблизно 50% активної речовини (спостережувана доза) ротигоїтина вивільнялося в окремих пацієнтів з відповідної вказаної вище дози, що містить активну речовину TDS.

Було знайдено, що ефективне полегшення симптомів синдрому втомлених ніг у пацієнтів, страждаючих цим захворюванням, досягалося через всього лише один (1) тиждень. В цей час пацієнти не одержували ніяких інших ліків, ефективних проти RLS.

Внаслідок заздалегідь визначеній первинної ефективності, активність повсякденного життя і рухливість мінялися, відповідно до загальноприйнятої шкали оцінок Міжнародної

групи дослідження синдрому втомлених ніг (IRLSSG), між початковим значенням і остаточною оцінкою терапії (8-ма доба).

IRLSSG визначає і розподіляє по категоріях приведені нижче клінічні параметри пацієнтів з синдромом втомлених ніг на підставі 10 питань.

1. Як би Ви оцінили в цілому RLS дискомфорт в своїх руках або ногах? 0= відсутній=симптоми відсутні

- 1=слабкі
- 2=помірні
- 3=значні
- 4=дуже важкі симптоми

2. Як би Ви оцінили в цілому необхідність пересування внаслідок Ваших RLS симптомів?

- 0=відсутня
- 1=слабка
- 2=помірна
- 3=значна
- 4=висока

3. Яке полегшення в цілому Вашого RLS дискомфорту в руках або ногах Ви одержували від пересування?

0=немає RLS дискомфорту, який потрібно полегшувати

- 1=повне або майже повне
- 2=помірне
- 3=слабке
- 4=ніяке

4. Наскільки важким було порушення Вашого сну внаслідок симптомів RLS?

- 0=відсутнє
- 1=слабок
- 2=помірне
- 3=значне
- 4=тяжке

5. Наскільки важким було Ваше стомлення або сонливість протягом дня внаслідок Ваших симптомів RLS?

- 0=відсутнє
- 1=слабке
- 2=помірне
- 3=значне
- 4=тяжке

6. Наскільки важким був Ваш RLS в цілому? 0=відсутнє

- 1=слабкий 2=помірний 3=значний 4=тяжкий

7. Як часто у Вас бувають симптоми RLS? 0=ніколи

1=від випадку до випадку (тобто 1 за останні 7 днів)

2=інколи (тобто 2-3 за останні 7 днів)

3=часто (тобто 4-5 за останні 7 днів)

4=дуже часто (тобто 6-7 за останні 7 днів)

8. Коли у Вас були симптоми RLS, наскільки важкими, в середньому, вони були?

0=відсутні

1=слабкі (тобто протягом менше 1 години за 24-годинний період) 2=помірні (тобто протягом 1-3 годин за 24-годинний період) 3=значні (тобто протягом 3-8 годин за 24-годинний період) 4=тяжкі (тобто протягом 8 або більше годин за 24-годинний період)

9. Наскільки важким в цілому був вплив Ваших RLS симптомів на Вашу здатність здійснювати

щоденні справи, наприклад, що приводять до задовільного сімейного, особистого, учбового або робочого життя?

- 0=відсутнє
- 1=слабке
- 2=помірне
- 3=значне
- 4=високе

10. Наскільки важким був розлад Вашого настрою внаслідок Ваших RLS симптомів - наприклад, чи були Ви сердиті, пригнічені, сумні, тривожні або дратівливі?

- 0=ні
- 1=слабке
- 2=помірне
- 3=значне
- 4=тяжке

Загальну RLS оцінку визначають на підставі індивідуальних значень таким чином:

Насамперед, визначали початкове значення для кожного пацієнта, що брав участь в дослідженні. Конкретно це робили шляхом складання разом індивідуальних значень параметрів IRLSSG на добу 0, тобто до лікування. Потім значення IRLSSG під час курсу лікування порівнювали з цим початковим значенням і реєстрували зміни порівняно з початковим значенням. Нарешті визначали середнє поліпшення IRLSSG значення на 8 добу порівняно з початковим значенням шляхом виведення середнього для всіх дослідних людей. Одержане значення обозначали як рандомізовану середню зміну FAS (повна серія аналізу, full analysis set) в порівнянні з початковим значенням загальної IRLSSG оцінки. Вираз «рандомізований» вказує на те, що пацієнтів наперед рандомізували подвійним сліпим методом відносно різних заздалегідь визначених доз.

Відомо, що пацієнти, що страждають захворюванням синдрому втомлених ніг, відчувають відносно сильний ефект плацебо, тобто навіть у разі лікування плацебо IRLSSG значення пацієнтів з синдромом втомлених ніг до деякої міри поліпшуються. Тому важливо порівнювати будь-який ефект лікарської терапії з оцінкою IRLSSG поліпшення, досягнутого при лікуванні плацебо за такий же період. Отже, остаточну оцінку поліпшення виконують по відношенню до ефекту лікування плацебо за такий же період.

Результати

Мало місце значне дозозалежне поліпшення IRLSSG значень між початковим значенням і значенням через 8 днів після застосування TDS за винаходом. Зокрема, група, яку лікували TDS, що містить ротиготин в кількості 4,5 мг (спостережувана доза 2,25 мг), демонструвала терапевтично особливо сприятливі значення IRLSSG в порівнянні з групою плацебо. Цей результат можна спостерігати в приведеній нижче таблиці.

Розмір Пластиру (TDS)	Кількість ротиготина	Зниження середнього IRLSSG з порівняно з лікуванням плацебо
-----------------------	----------------------	---

5cm ²	2,25 мг	
10cm ²	4,5 мг	

Значення, позначене "р" в приведеній вище таблиці, представляє собою одностороннє значення р, отримане шляхом статистичної оцінки експериментальних даних.

В кінці восьмиденного лікування обидві групи пацієнтів повідомили, що майже всі суб'єктивні симптоми, такі як поколювання, спазми, біль в ногах, втомленість ніг протягом ночі і проблеми із засипанням або сном, перестали існувати або зменшилися до переносимого мінімуму, так що більше не чинили негативного впливу на якість повсякденного життя.

Залежно від дози активної речовини ротигоїтина, що вводиться, пацієнти, крім того, повідомляли, що вони лише дуже слабо страждали або не страждали взагалі стомленням протягом доби і не страждали нудотою, запамороченням, блювотою або безсонням, і т.д.

Ротигоїтин звичайно добре переноситься, коли його вводять, використовуючи TDS за винаходом.

Шкірні реакції в місці накладення були, як правило, дуже слабкими.

Висновки

Приведені вище результати вперше показали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, що агоніст дофаміна (ротигоїтин), що вводиться трансдермальним шляхом один раз в добу, викликає явне клінічне поліпшення в пацієнтів з синдромом втомлених ніг на стадіях від середнього тяжкості до важкої і добре переноситься. Особливо в перевазі цих ліків можна переконатися на пацієнтах, RLS симптоми яких протягом доби виявлялися більш сильно.

До теперішнього часу було неможливо досягти такого результату в монотерапії з ліками, що вводяться перорально, при якій навіть поліпшення IRLSSG значення на 2 в порівнянні з плацебо можна вважати успіхом. Поліпшення на 3 або 6 одиниць або більше, отже, представляє собою навіть більше терапевтичне досягнення і, отже, є переважним згідно з винаходом.

Довгострокове дослідження

Проводили довгострокове дослідження протягом чотирьох (4) місяців або 120 діб, дотримуючись вказаної вище моделі клінічного дослідження.

Знову використовували TDS ротигоїтина, отриману відповідно до прикладу втілення 4.

Дослідження проводили плацебо-контрольованим подвійним сліпим рандомізованим методом у вигляді трьохгрупового паралельного дослідження з дванадцятьма (12) пацієнтами, страждаючими ідіопатичними симптомами синдрому втомлених ніг в ступені від середньої тяжкості до дуже важких.

Середній вік пацієнтів складав 60 років. Рандомізація трьох груп лікування була адекватно збалансована відносно статі, віку і тяжкості попередніх захворювань.

Пацієнтів лікували TDS ротигоїтина після поступового і повного припинення поточної терапії

L-dopa і перерви в терапії (виведення) протягом 8±4 діб.

Протягом періоду лікування чотири (4) місяці пацієнтів однієї групи лікували за допомогою 5 cm² TDS, пацієнтів іншої групи лікували за допомогою 10cm² TDS і, для порівняння, пацієнтів в групі плацебо лікували TDS з плацебо. 5cm² TDS містила ротигоїтин в кількості 2,25мг, і 10 cm TDS містила ротигоїтин в кількості 4,5мг. За 24 години 50% активної речовини (спостережувана доза)

ротигоїтина вивільнялося в окремих пацієнтів з відповідної вказаній вище, що містить активну речовину TDS.

Було знайдено, що ефективне поліпшення симптомів синдрому втомлених ніг в пацієнтів, страждаючих цим захворюванням, досягалося через всього лише один (1) тиждень. В цей час пацієнти не одержували ніяких інших ліків, ефективних проти RLS.

Внаслідок заздалегідь певної первинної ефективності, активність повсякденного життя і рухливість мінялися відповідно до загальноприйнятої шкали оцінок Міжнародної групи дослідження синдрому втомлених ніг (IRLSSG), між початковим значенням і остаточною оцінкою терапії (120-ї доби).

IRLSSG визначає, як описано вище, і розподіляє по категоріях клінічні параметри в пацієнтів з синдромом втомлених ніг на підставі 10 питань.

Результати

Мало місце значне дозозалежне поліпшення IRLSSG значень між початковим значенням і значенням через 120 діб після застосування TDS згідно з винаходом. Зокрема група, яку лікували TDS, що містить ротигоїтин в кількості 4,5мг (спостережувана доза 2,25мг), демонструвала терапевтично особливо сприятливі значення IRLSSG в порівнянні з групою плацебо.

В кінці 120-добового лікування обидві групи пацієнтів повідомили, що всі суб'єктивні симптоми і проблеми із засипанням або сном перестали існувати або зменшилися до переносимого мінімуму, так що більше не робили негативного впливу на якість повсякденного життя. Не відбувалося значного наростання. IRLSSG значення в групі, яку лікували TDS, що містило 2,25мг ротигоїтина, складало 12,8, а в групі, яку лікували TDS, що містило 4,5мг ротигоїтина, це значення складало 15,7.

Крім того, пацієнти повідомляли, що, залежно від дози активної речовини ротигоїтина, що вводилася, вони лише дуже слабо страждали або не страждали взагалі стомленням протягом дня і не страждали нудотою, запамороченням, блювотою або безсонням, і т.д.

Ротигоїтин в цілому добре переносився, коли його вводили, використовуючи TDS згідно з винаходом.

Шкірні реакції в місці накладення були звичайно дуже слабкими. Коли це було необхідно, TDS наносили на шкіру у іншому місці. Попереднє місце накладення швидко відновлювалося і могло бути використане для подальшого лікування.

Висновки

Приведені вище результати вперше показали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому довгостроковому дослідженні, що агоніст дофаміна (ротиготин), що вводиться трансдермальним шляхом один раз в добу, є добре переносимим і безпечним і викликає значне клінічне поліпшення в пацієнтів з синдромом втомлених ніг на стадіях від середньої тяжкості до важкої.

До теперішнього часу було неможливо досягти такого результату в монотерапії з ліками, що вводяться перорально, при якій навіть поліпшення IRLSSG значення на 2 одиниці в порівнянні з плацебо можна вважати успіхом. Поліпшення на 10 одиниць або більше, таким чином, представляє собою навіть більше терапевтичне досягнення і, отже, є переважним згідно з винаходом.

Це дослідження, зокрема, показує ефективність форми введення згідно з винаходом в полегшенні захворювання в пацієнтів, страждаючих RLS, в яких спостерігалось погіршення симптомів RLS від різних раніше вживаних лікарських засобів.