



УКРАЇНА

(19) UA (11) 28717 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ АБО ПОЛЕГШЕННЯ НУДОТИ АБО БЛЮВАННЯ

1

2

(21) u200706528

(22) 11.06.2007

(24) 25.12.2007

(31) u200700114

(32) 03.01.2007

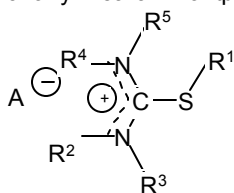
(33) UA

(72) БАРКАН РАФАЕЛ, МІРІМСЬКИЙ АЛЕКСАНДЕР

(73) МЕДІТОР ФАРМАСЬОТИКАЛ ЛТД

(56)

(57) 1. Спосіб запобігання або полегшення нудоти або блювання, який включає стадію введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули



де R<sup>1</sup> представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, що включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка складається з галогену, первинного або вторинного аміну, первинного або вторинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, вибраними із групи, яка складається із O, N і S; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарилокси, карбоалкіларилокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

A<sup>⊖</sup> представляє фізіологічно прийнятний аніон, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

2. Спосіб згідно з п. 1, де зазначений фізіологічно прийнятний аніон вибраний із групи, яка включає аніон, отриманий з фосфоровмісної кислоти, ефіру фосфоровмісної кислоти, амідю фосфоровмісної

кислоти, ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бітартарат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гепаноат, гексаноат, фумарат, 2-гідроксидетансульфонат, ізотіонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, лектинат, 3-фенілпропіонат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, фосфат, глутамат, бікарбонат, паратолуолсульфонат, хлорид, бромід, йодид і ундеканат.

3. Спосіб згідно з п. 1, де сполука вибрана із групи, яка включає

S-метилізотіоуронію метилфосфіт;

S-метилізотіоуронію диметилфосфіт;

S-етилізотіоуронію метафосфіт;

S-етилізотіоуронію етилфосфіт;

S-етилізотіоуронію діетилфосфіт;

S-пропілізотіоуронію пропілфосфіт;

S-ізопропілізотіоуронію метафосфіт;

S-ізопропілізотіоуронію ізопропілфосфіт;

S-бутилізотіоуронію дибутилфосфіт і

S-ізобутилізотіоуронію ізобутилфосфіт.

4. Спосіб згідно з п. 1, де сполука приготовлена для перорального прийому, введення шляхом ін'єкції, інгаляції, через слизову оболонку або черезшкірного введення.

5. Спосіб згідно з п. 1, де сполука приготовлена у вигляді таблеток, капсул або ампул.

6. Спосіб згідно з п. 5, де кожна із зазначених таблеток, капсул або ампул містить від 10 до 300 мг зазначеної сполуки.

7. Спосіб згідно з п. 5, де кожна із зазначених таблеток, капсул або ампул містить від 20 до 200 мг зазначеної сполуки.

8. Спосіб згідно з п. 5, де кожна із зазначених таблеток, капсул або ампул містить від 30 до 80 мг даної сполуки.

9. Спосіб згідно з п. 1, де зазначена терапевтично ефективна кількість становить від 0,1 до 3 мг/кг ваги тіла.

10. Спосіб згідно з п. 1, де зазначена терапевтично ефективна кількість становить від 0,4 до 1,6 мг/кг ваги тіла.

11. Спосіб згідно з п. 1, де зазначена терапевтично ефективна кількість становить від 0,5 до 1,2 мг/кг ваги тіла.

(13) U

(11) 28717

(19) UA

12. Спосіб згідно з п. 3, де зазначена сполука представляє S-етилізотіоуронію діетилфосфат.  
13. Спосіб згідно з п. 1, де зазначену сполуку призначають одночасно з, або перед,

призначенням протиракового агента або проведенням протиракової терапії.

14. Спосіб згідно з п. 1, де протираковий агент або терапію вибирають із групи, що включає хіміотерапію або радіотерапію.

Дана корисна модель стосується лікарських засобів для попередження або лікування головного болю, нудоти або блювоти, більш конкретно для полегшення симптомів мігрень, включаючи нудоту й блювоту, але не обмежуючись цим.

Термін "головний біль" використовують для опису різних наборів симптомів, що відрізняються за інтенсивністю від легкого дискомфорту до дуже важкого синдрому, відомого як "мігрень".

Зважаючи на те, що мігрень є найбільш важкою й виснажливою формою головного болю, існує кілька інших типів головного болю, які виправдують обговорення з погляду поширеності, включаючи, але не обмежуючись цим, перед менструальний синдром (ПМС), пов'язаний з головними болями, і стан ранком після вживання алкоголю, звичайно називаний похміллям. Такі симптоми, як головний біль, жар, озноб, нудота, м'язовий і нервовий біль, летаргія й інші, часто проявляються при синдромі, відомому як похмілля.

Не представляючи погрози для життя, ПМС і похмілля можуть бути дуже неприємними, а також шкідливими, при знаходженні на роботі й дома. У цей час більшість звичайних способів лікування даних станів включають самостійний прийом НСПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби), болезаспокійливих засобів і інших приписань і ліків, що відпускають без рецепта.

Наступні публікації представляють попередній рівень знань, що стосується головного болю взагалі й мігрень, зокрема, їхніх причин і способів їхнього лікування:

1. Capobianco "An overview of the diagnosis and pharmacologic treatment of migraine" Mayo Clin. Proc. (1996) 71: 1055-1066.

2. Cohen "Migraine Headache and the Managed Care Formulary" Drugs Benefit Trends (1996) 8 (8) 28-30, 33-34, 41.

3. Diamond, "Do Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Have a Role in the Treatment of Migraine Headaches" Drugs (1989) 37: 755-760.

4. Klapper, "Toward a standard drug formulary for the treatment of headache" Headache (1995) Apr., 225-227.

5. Kumar, "Recent advances in the acute management of migraine and cluster headaches" Journal of General Internal Medicine (1994) 9: 339-348.

6. Matthew, "Serotonin 1D (5-HT<sub>1D</sub>) agonists and other agents in acute migraine" Advances in Headache, (1997) 15 (1): 61-81.

7. Pradalier, "Treatment Review: Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment and Long-Term Prevention of Migraine Attacks" Headache (1988) 28: 550-557.

8. Pryse-Phillips, "Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice" Can. Med. Assoc. J. (1997) 156 (9): 1273-1287.

9. Wilkinson, "Migraine and cluster headache their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience" Cephalalgia (1995) 15: 337-357.

Нижче представлені сучасні знання відносно мігрень і їхнього лікування.

Симптоми й діагностика мігрень.

Мігрень являє собою сильний епізодичний головний біль, що характеризується однобічним інтенсивним пульсуючим головним болем, нудотою, блювотою, появою іскор світла, появою кольорів райдуги, порожніми плямами у полі зору й інших передчуттів і чутливістю до світла й звуків [Larson, E. David, M.D. Editor-in-Chief, "Mayo Clinic Family Health Book" 1994, pp. 502-503].

Мігрень позначає групу симптомів, які можуть виникати разом. Найбільш відомим є головний біль із втратою працездатності, з однієї сторони або по всій голові, що може тривати від 2 до 72 годин. Даний біль звичайно описують як пульсуючий. Такі головні болі звичайно, але не завжди, пов'язані з відчуттям нудоти в шлунку або чутливістю до світла, звуку або руху тіла. Біль є дуже сильною й часто людина з мігренью повинна залишатися в ліжку. Фактори харчування, емоційні, гормональні й навколишні фактори можуть викликати напад.

На практиці існують два типи мігрень. Найбільш загальний тип називають мігренью без аури (загальна мігрень) і він охоплює 85 % всіх страждаючих. Другий, найбільш загальний тип, називають мігренью з аурою (класична мігрень), вона охоплює більшу частину із 15 % страждаючих, що залишилися. Аура представляє порушення нервової системи, що часто передують головному болю.

Люди, що страждають від мігрень, іноді одержують попереджувальний сигнал перед нападом. Деякі відчувають "ауру", порушення функції головного мозку, що відбувається за двадцять-тридцять хвилин до нападу. Вони характеризуються зоровими порушеннями, такими як спалахи світла й затемнене бачення, або відчуття в тілі уколів й голків, що діють на одну кінцівку або в одному боці. Дані порушення звичайно короточасні й майже незмінно проходять, не залишаючи тривалих ефектів. Інші, страждаючи від мігрень, почувають "провісник", що з'являється за кілька годин або навіть за день до початку нападу. Симптоми можуть включати позіхання, утому, зміни настрою, бажання їсти й чутливість до світла (фотофобія), звуку (фонофобія), дотику й/або запахам. У більшості з тих, хто має провісника, тип і локалізація

головного болю залишаються однаковими при кожному нападі мігрені. Інші загальні симптоми включають оніміння або відчуття поколювання навколо губ або рук, галюцинації, втрату мови, симптоми депресії, дратівливості (деякі люди прагнуть усамітнитися в темній кімнаті), занепокоєння, нудоту або втрату апетиту, які трапляються приблизно у 20 % страждаючих від мігрені. Такий же відсоток страждаючих від мігрені втрачають зір у специфічних областях (називається сліпа пляма або скотома) або бачать нерівне, мерехтливе або спалахуюче світло. Рідше зображення спотворюються, наприклад об'єкти здаються менше або більше, ніж вони є.

Мігрень є хронічним невилковним порушенням. Не існує лабораторних тестів, що допомагають діагностувати мігрень, але звичайно її легко ідентифікувати по певному типу головного болю. Головні болі не представляють погрози для життя й не існує доказу, що вони ведуть до інших порушень [Larson, E. David, M.D. Editor-in-Chief, "Mayo Clinic Family Health Book" 1994. pp. 502-503]. Часто не звертають уваги на важливість мігрені для здоров'я населення, імовірно, через її епізодичну природу й невелику смертність внаслідок даного порушення. Однак часто мігрень виводить із ладу, наносячи значний удар по соціальній активності й роботі.

Поширеність.

Поширеність мігрені відносно висока й, як говорять, становить приблизно 6% у чоловічого населення й 18% у жіночого населення. Перевага мігрені в жінок з'являється після полової зрілості; у багатьох пацієнток мігрень з'являється під час менструацій, а при вагітності відбувається поліпшення. Визначено, що тільки в США приблизно 35 мільйонів чоловік страждають від мігрені. У деяких людей напади мігрені можуть траплятися щотижня; інші можуть мати менш одного епізоду в рік [Griffith, H. Winter, M.D., "All-New Third Edition Complete Guide to Symptoms, Illness & Surgery" July 1995. p. 425].

Загальноприйняте лікування мігрені.

Існує кілька схвалених терапевтичних лікарських засобів. Лікування багатьох пацієнтів, що мають періодичні мігрені, звичайно включає прості анальгетики (звичайно в комбінації із протиблювотним засобом, але такі засоби мають обмежене значення), нестероїдні протизапальні агенти або специфічні агенти, такі як ерготаміни або триптани. Будучи не більш ніж спорадично ефективною, традиційна практика визнає, що ліки проти мігрені, як думають, спочатку полегшують мігрень, переважно викликаючи звуження судин. На жаль, дана традиційна практика визнає, що ліки від мігрені супроводжуються істотними негативними побічними ефектами, які пов'язані з надлишковою вазоактивністю в областях організму, не включених у патогенез мігрені. Дана дистанційна вазоактивність представляє ефект, що не має терапевтичної користі для лікування мігрені. Такі вазоактивні лікарські засоби дійсно протипоказані пацієнтам, що мають серцево-судинні захворювання або піддані ризику серцево-судинних захворювань, таких як гіпертензія, коронарне артеріальне захворювання або

периферичні судинні захворювання. Іншими відомими істотними побічними ефектами є біль у грудній клітині або тиск, припливи, розповсюджене відчуття дзенькоту у вухах, нудота, блювота, біль у ногах і руках, астенія, сонливість і запаморочення. Профілактичні агенти, такі як бета-блокатори, трициклічні антидепресанти й вальпроат натрію, можуть зменшувати, але не усувати, напади мігрені в деяких пацієнтів. Для інших людей, що страждають від мігрені, і для тих, хто не переносить побічних ефектів наявних ліків, відсутні звичайні фармацевтичні препарати, які демонструють терапевтичний ефект без важких побічних ефектів.

ОТС-анальгетики: виявлене, що при деяких формах мігрені деякі пацієнти зазнають загальне або часткове полегшення при використанні анальгетиків, що не вимагають рецепта, таких як ацетамінофен, аспірин, ібупрофен і інші нестероїдні протизапальні агенти, включаючи напроксен і напроксеннатрій. Однак дані агенти, прийняті самі по собі, рідко бувають ефективні в забезпеченні повного й швидкого полегшення всіх симптомів мігрені, особливо, якщо симптоми нападу вже включають нудоту й блювоту. Крім того, початок їхньої дії уповільнено, так що полегшення іноді не відбувається протягом, щонайменше, декількох годин.

Ерготаміні ліки: одним з відомих способів лікування мігрені є прийом сполук, що мають судинозвужувальні властивості, таких як ерготаміни або ерготамін-подібні агенти. Однак ерготамін є неселективним судинозвужувальним агентом, що звужує кровоносні судини у всьому організмі й має небажані й потенційно небезпечні побічні ефекти. Ерготаміни не слід застосовувати пацієнтам з периферичним судинним захворюванням, коронарним серцевим захворюванням, гіпертензією, порушеною функцією печінки або нирок, важкою сверблячкою або сепсисом. Вони також протипоказані вагітним жінкам або тим, хто збирається завагітніти. Як повідомляється, нудота й блювота спостерігаються в 10 % пацієнтів, що приймають терапевтичні дози ерготаміну. Гострий ерготизм є побічним ефектом препаратів ріжків, що надзвичайно важко протікає і характеризується важким центральним і периферичним звуженням судин, що іноді приводить до ампутації кінцівок і/або пальців, підданих впливу, нудоті, блювоті, діареї, колькам, головному болю, запамороченню, парестезії й, можливо, конвульсивним нападам. Хронічний ерготизм характеризується перемижованою кульгавістю, м'язовими болями, онімінням і холодними кінцівками, а також іншими шлунково-кишковими побічними ефектами й ефектами на центральну нервову систему (ЦНС). Є способи лікування, які включають введення високої дози кофеїну із препаратами ріжків або інших фармакологічних агентів. Крім того, препарати ріжків і кофеїн потенційно викликають звикання з добре підтвердженими симптомами синдрому скасування.

Триптанові лікарські засоби (агоністи серотоніну): інший спосіб лікування представляє введення більше нових терапевтичних агентів,

відомих як агоністи серотоніну або агоністи 5-гідрокситриптану (5-HT). Перший з даного сімейства суматриптан, без сумніву, є істотним поліпшенням у терапії мігрені. Суматриптан сукцинат продається під товарним знаком IMITREX від Glaxo Wellcome Inc. Незважаючи на застосовність суматриптану при лікуванні мігрені, він має деякі обмеження, наприклад низьку біологічну доступність при пероральному прийомі, часті рецидиви головного болю й протипоказання для пацієнтів з коронарним артеріальним захворюванням.

Основним механізмом дії триптанів при мігрені є звуження розширених черепних екстрацеребральних кровоносних судин. Крім того, триптани можуть знижувати вивільнення нейропептидів і трансудацію білків плазми крізь дуральні судини й центрально інгібувати проходження імпульсу у середині тригеміноваскулярної системи.

Взагалі допомога при мігрені ускладнена відсутністю єдиної терапії, ефективною для всіх пацієнтів з однаковим типом мігрені, і необхідністю вибирати призупиняючий або профілактичний спосіб лікування для таких мігрень. Додаткові ускладнення включають загальноприйняте застосування ліків, які при тривалому використанні викликають залежність, таких як алкалоїд ріжків - ерготамін. Іншим важливим міркуванням є те, що при загальноприйнятому застосуванні більш ефективні агенти проти мігрені, наприклад препарати ріжків, метисергид, при тривалому використанні дають важкі побічні ефекти, які обмежують застосування.

Таким чином, існує потреба в одержанні ефективного лікарського засобу для полегшення або лікування симптомів мігрені, який можна застосовувати або до нападу, наприклад, на фазі аури, або під час нападу, так, щоб швидко полегшити симптоми мігрені протягом нападу, і який не дає побічних ефектів.

Протиблювотні ліки.

Особливо важливим застосуванням протиблювотних агентів є попередження й лікування нудоти й блювоти, пов'язаних з хіміотерапією раку. Блювота представляє добре відомий і побічний ефект, що часто зустрічається, протиракових хіміотерапевтичних агентів, таких як цисплатин. Він викликає серйозні проблеми при хіміотерапії раку, і в деяких пацієнтів блювота є настільки важкою, що терапію доводиться переривати. Тому для полегшення даного побічного ефекту протиракового хіміотерапевтичного агента часто приймають протиблювотні агенти. Використовувані протиблювотні агенти часто представляють похідні бензаміду, такі як метоклопрамід, що має активність антагоніста допаміну. З погляду активності антагоністів допаміну, похідні бензаміду, такі як метоклопрамін, самі по собі демонструють серйозні й небажані побічні ефекти, такі як екстрапірамідальні ефекти, наприклад запізнілу дискінезію, гостру дистонію, акатизію й тремор.

Фізіологічно прийнятні солі карбазолонів описані в патенті США 5578628 як сильнодіючі

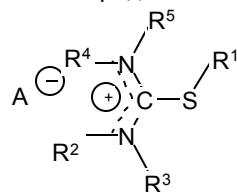
протиблювотні засоби, які є селективними антагоністами 5-гідрокситриптану (5-HT) на нейронних 5-HT-рецепторах типу розташованих на закінченнях первинних афферентних нервів і які, як думають, присутні також у центральній нервовій системі.

Таким чином, існує потреба в безпечному й ефективному протиблювотному агенті й стимуляторі шлункової мобільності при відсутності небажаних побічних ефектів відомих протиблювотних засобів, який діє через різні рецептори ЦНС.

W098/13036 розкриває застосування похідних S-алкілізотіоуронія, включаючи деякі нові сполуки, як лікарські засоби для підвищення артеріального кров'яного тиску або для захисту пацієнтів від гіпероксії. Дані сполуки пропонуються для лікування гострої гіпотензії, наприклад шоківих станів, і хронічної артеріальної гіпотензії або отруєння киснем. Даний винахід представлений на прикладі гіпертензивної дії S-етилізотіоуронія діетилфосфату при різних умовах. Однак в W098/13036 не описано й не пропонується застосування похідних S-алкілізотіоуронія для лікування головного болю, мігрені або нудоти й блювоти.

Випадково розкрито, що похідні солі S-алкілізотіоуронія, які відомі як гіпертензивні агенти, також високо ефективні при полегшенні головного болю взагалі й симптомів мігрені, зокрема. При використанні даної корисної моделі на практиці виявлено також, що дані похідні солі S-алкілізотіоуронія ефективні при лікуванні нудоти й блювоти. Пацієнти з мігренню успішно проходили лікування S-етилізотіоуронія діетилфосфатом з дозами несподівано меншими, чим потрібно для антигіпотензивного застосування. Лікування, почате на піку нападу мігрені, стійко показує полегшення протягом 60 хв. після прийому ліків. У деяких випадках повідомляється про істотне поліпшення приблизно протягом 15 хв.

Таким чином, для лікування головного болю, мігрені, нудоти й блювоти представлена фармацевтична композиція, що включає як активний інгредієнт сполуку загальної формули I:



Формула (I)

де R<sup>1</sup> представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, який включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного, вторинного й третинного аміну, первинного, вторинного й третинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, обраними із групи, яка складається із O, N і S;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий

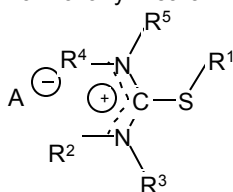
алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид,

арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

$A^{\ominus}$  представляє фізіологічно прийнятний аніон; разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Фізіологічно прийнятний аніон представляє аніон, отриманий з фосфоровміщуючої кислоти, більш переважно групу, яка складається з аніона, отриманого зі складного ефіру або амідю фосфорної кислоти, найбільше переважно аніон, отриманий з моно- або діалкілового ефіру фосфоровміщуючої кислоти.

Лікування пацієнта, який страждає від головного болю, мігрені або нудоти, забезпечується введенням фармацевтичної композиції, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки загальної формули (I):



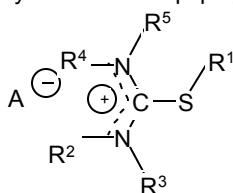
Формула (I)

де  $R^1$  представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, що включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного, вторинного й третинного аміну, первинного, вторинного й третинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, обраними із групи, яка складається із O, N і S;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

$A^{\ominus}$  представляє фізіологічно прийнятний аніон.

Процес одержання лікарського засобу від головного болю, мігрені або нудоти включає стадію змішування у якості активного інгредієнта сполуки загальної формули (I):



Формула (I)

де  $R^1$  представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, що включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного, вторинного й третинного аміну, первинного, вторинного й третинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, обраними із групи, яка складається з O, N і S;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

$A^{\ominus}$  представляє фізіологічно прийнятний аніон; з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Згідно з ознаками інших варіантів даної корисної моделі фізіологічно прийнятний аніон обраний із групи, що включає аніон фосфоровміщуючої кислоти, ефіру фосфоровміщуючої кислоти, амідю фосфоровміщуючої кислоти, ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бітартарат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, 2-гідроксиетансульфонат, ізотіонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафтаїнсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, глутамат, бікарбонат, пара-толуолсульфонат, хлорид, бромід, йодид і ундеканат.

Згідно з описаними нижче, прийнятими кращими варіантами даної корисної моделі фізіологічно прийнятний аніон представляє аніон фосфоровміщуючої кислоти, більш переважно групу, яка складається з аніонів ефіру або амідю фосфорної кислоти, найбільше переважно аніон моно- або діалкілового ефіру фосфоровміщуючої кислоти.

Згідно з ознаками інших варіантів лікарський засіб упакований і ідентифікований як такий, що має активність проти головного болю, проти мігрені або проти блювоти.

Згідно з ознаками інших варіантів сполука обрана із групи, що включає:

- S-метилізотіоуронія метилфосфіт;
- S-метилізотіоуронія диметилфосфат;
- S-етилізотіоуронія метафосфат;
- S-етилізотіоуронія етилфосфіт;
- S-етилізотіоуронія діетилфосфат;
- S-пропілізотіоуронія пропілфосфіт;
- S-ізопропілізотіоуронія метафосфат;
- S-ізопропілізотіоуронія ізопропілфосфіт;
- S-бутилізотіоуронія дибутилфосфат;
- S-ізобутилізотіоуронія ізобутилфосфіт.

Згідно з ознаками інших варіантів лікарський засіб проти головного болю, проти мігрені, проти нудоти або блювоти виготовлений для перорального або парентерального способу прийому. Серед препаратів для парентеральних способів введення особливо кращі препарати придатні для ін'єкцій, під'язичного, черезшкірного введення, введення через слизову оболонку або шляхом інгаляції.

Згідно з ознаками інших варіантів лікарський засіб проти мігрені виготовлений у вигляді таблеток або капсул.

Згідно з ознаками інших варіантів кожна таблетка або капсула включає від 10 до 300 мг сполуки.

Згідно з ознаками інших варіантів кожна таблетка або капсула включає від 20 до 200 мг сполуки.

Згідно з ознаками інших варіантів кожна таблетка або капсула включає від 30 до 80 мг сполуки.

Лікарський засіб має бути упакований й ідентифікований як такий, що має активність проти головного болю, мігрені, нудоти або блювоти.

Згідно з кращими варіантами терапевтично ефективна кількість становить від 0,1 до 3 мг/кг ваги тіла.

Згідно з іншими варіантами терапевтично ефективна кількість становить від 0,4 до 1,6 мг/кг ваги тіла.

Згідно з іншими найбільш прийнятними варіантами терапевтично ефективна кількість становить від 0,5 до 1,2 мг/кг ваги тіла.

Згідно з деякими кращими варіантами сполуку приймають після появи симптомів головного болю, зокрема мігрені, або нудоти.

Згідно з іншими варіантами сполуку приймають при нападі головного болю, зокрема мігрені, або нудоти.

Зрозуміло, що тому, що мігрень представляє найбільш важку форму головного болю, описане лікування підходить також для інших типів головного болю і нудоти, включаючи, але не обмежуючись цим, ПМС або пов'язані з похміллям головні болі й нудоту. Це є особливо підходящим, завдяки незначним побічним ефектам, спостережуваним у людей, що застосовують спосіб даної корисної моделі.

Сполуки формули (I) інгібують блювоту. Отже, дані сполуки також можуть бути застосовані як протиблювотні агенти, наприклад для попередження блювоти, індукованої протираковими хіміотерапевтичними агентами, такими як цисплатин. Також можна особливо відзначити лікування блювоти, індукованої опроміненням. Таким чином, сполуки формули (I) можна застосовувати для профілактики блювоти, індукованою радіаційною терапією, наприклад опроміненням грудної клітини або черевної порожнини, як при лікуванні раку, або при лікуванні променевої хвороби. Зрозуміло, що сполуки формули (I) можна застосовувати профілактично, і в даному описі посилання на лікування включають як профілактичне лікування, так і полегшення гострих симптомів.

Згідно з ознаками інших варіантів стадію введення сполуки здійснюють під час, або до нападу нудоти. Фахівцям зрозуміло, що пероральний прийом може бути менш бажаний після появи нудоти.

Дана корисна модель успішно виправляє недоліки відомих у цей час лікарських засобів, забезпечуючи ефективну сполуку для лікування й/або полегшення симптомів нудоти. Дана краща сполука не має явних побічних ефектів і, як показано, є сильнодіючим при низьких дозах і дає терапевтичний/полегшувачий ефект протягом короткого періоду часу в порівнянні з лікарськими засобами, що продаються в цей час.

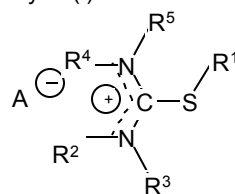
Опис кращих варіантів.

Дана корисна модель стосується застосування похідних S-алкілізотіоуронія для лікування нудоти й блювоти. Композиції даної корисної моделі ефективні для запобігання або полегшення блювоти, пов'язаної з мігренню або іншими медичними станами, такими як хіміотерапія або радіотерапія. Раніше було відомо, що дані сполуки впливають на артеріальний кров'яний тиск у випадках гострої гіпотензії (наприклад, після крововиливу, травми, шоку або отруєння).

Перед докладним поясненням даної корисної моделі варто розуміти, що вона не обмежена у своєму застосуванні деталями, зазначеними у подальшому описі або представленими в розділі "Приклади". Дана корисна модель може бути здійснена на практиці або виконана іншими способами. Також варто розуміти, що використовується тут фразеологія й термінологія служать для описових цілей і не повинні розглядатися як обмежувальні.

Застосовуваний тут термін "мігрень" розуміють у широкому змісті як, включений вид головного болю, який характеризується незвичайно сильним, однобічним пульсуючим головним болем, що триває протягом 4-72 год., і який може включати один або більше наступних симптомів: нудоту, блювоту, чутливість до світла й/або звуків з або без попередньої "аури" і візуальної фотофобії (наприклад, порушення зору).

Згідно з даною корисною моделлю забезпечений лікарський засіб проти головного болю, мігрені, нудоти або блювоти, що включає у якості активного інгредієнту сполуку загальної формули (I):



де R<sup>1</sup> представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, який включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного або вторинного аміну, первинного або вторинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, обраними із групи, яка складається із O, N і S;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , кожний незалежно представляє водень, гідроксид, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

$A^{\ominus}$  представляє фізіологічно прийнятний аніон; разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Переважно фізіологічно прийнятний аніон отриманий, без обмеження, з фосфоровміщуючої кислоти, групи, яка містить аніон, отриманий з фосфоровміщуючої кислоти, ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бітартарат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, 2-гідроксиетансульфонат, ізотіонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, фосфат, глутамат, бікарбонат, паратолуолсульфонат, хлорид, бромід, йодид і ундеканат.

Згідно з описаними нижче іншими варіантами фізіологічно прийнятний аніон представляє аніон фосфоровміщуючої кислоти, більш переважно групу, яка складається з аніонів ефіру або аміду фосфорної кислоти, найбільше переважно аніон моно- або діалкілового ефіру фосфоровміщуючої кислоти.

Використовуваний в описі й у формулі корисної моделі термін "алкілен" позначає насичений або ненасичений вуглеводневий ланцюг, включаючи лінійний або розгалужений алкіл, алкеніл або алкініл.

Використовуваний термін "алкіл" позначає насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 30, переважно від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, але не обмежуючись цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і подібні. Використовуваний термін "алкіл" також читається в галогеналкілах, які містять атоми галогенів. Алкіл також включає гетероалкіл з гетероатомами сірки, кисню й азоту.

Використовувані терміни "алкеніл" і "алкініл" позначають лінійні або розгалужені вуглеводневі групи, що мають від 2 до 12 атомів вуглецю, з ненасиченим подвійним або потрійним зв'язком, відповідно, такі як вініл, алліл, пропаргіл, 1-метилвініл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-2-ініл, 1-метилбут-2-еніл, пент-1-еніл, пент-3-еніл, 3-метилбут-1-ініл, 1,1-диметилалліл, гекс-2-еніл і 1-метил-1-етилалліл.

Використовуваний термін "циклоалкіл" позначає циклічні радикали, що включають, але не обмежені цим, циклопропіл, циклопентил, циклогексил і подібні.

Використовуваний термін "циклоалкілалкіл" стосується циклоалкільних груп, приєднаних до

нижчого алкільного радикала, що включає, але не обмеженим цим, циклогексилметил.

Зазначений для R-замісників термін "алкоксиалкіл" переважно позначає групу, яка містить усього 1-22 атома вуглецю. Як приклад можна вказати метоксиетил, метоксипропіл, метоксибутил, етоксиетил, етоксипропіл, етоксibuтил, н-пропоксиетил і ізо-пропоксиетил.

Використовуваний термін "алкокси" стосується алкільної групи, приєднаної до вихідної молекулярної групи через атом кисню.

Використовуваний термін "алкоксиалкокси" стосується алкоксигрупи, приєднаної до вихідної молекулярної групи через алкоксигрупу.

Використовуваний термін "галоген" стосується I, Br, Cl або F.

Використовуваний термін "карбокси" стосується радикала -COOH. Термін "ефір" стосується -COOR; термін амід стосується -CONH<sub>2</sub>, -CONHR або -CONR<sub>2</sub>. Термін "ціано" стосується радикала -CN.

Фосфоровміщуючі й інші солі 3-алкілізотіоуронія синтезують різними способами, добре відомими в даній області, наприклад алкілюванням тіосечовини підходящими триалкілфосфатами або діалкілфосфітами при нагріванні в органічному розчиннику.

Не виключаючи інших варіантів, які наведені нижче, S-етилізотіоуронія діетилфосфат є в цей час кращою сполукою для лікування головного болю, зокрема мігрені, і нудоти або блювоти. Інші приклади похідних S-алкілізотіоуронія, які можна застосовувати для лікування мігрені, згідно з даною корисною моделлю включають, але не обмежені цими, S-метилізотіоуронія метилфосфіт, S-метилізотіоуронія диметилфосфат, S-етилізотіоуронія метафосфат, S-етилізотіоуронія етилфосфіт, S-етилізотіоуронія діетилфосфат, S-пропілізотіоуронія пропілфосфіт, S-ізопропілізотіоуронія метафосфат, S-ізопропілізотіоуронія ізопропілфосфіт, S-бутілізотіоуронія дибутилфосфат і S-ізобутілізотіоуронія ізобутилфосфіт.

Відомо, що дані сполуки безпечні для людини, тому що в даній області добре відомо, що фосфоровміщуючі похідні 8-алкілізотіоуронія мають низьку токсичність, а їх LD<sub>50</sub> (50 % летальна доза) становить величину в діапазоні 100-1000 мг/кг, що значно вище терапевтичних доз даних сполук.

Лікарські препарати даної корисної моделі проти нудоти або блювоти переважно упаковані й ідентифіковані як такі, що мають зазначену активність. Така ідентифікація може бути надрукована, наприклад, на вкладиші упаковки з лікарським засобом або на пакеті або контейнері, який містить лікарський засіб.

Сполуку даної корисної моделі можна вводити пацієнтові саму по собі або у вигляді фармацевтичної композиції, де вона змішана з підходящими носіями або наповнювачами.

Використовуване вираження "фармацевтична композиція" стосується препарату однієї або більше описаних сполук або їх фізіологічно прийнятних солей або проліків із іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно прийнятні носії й наповнювачі. Задача фармацевтичної

композиції полегшити введення сполуки в організм.

Термін "проліки" стосується агента, що перетворюється *in vivo* в активні вихідні ліки. Проліки часто корисні, тому що в деяких випадках їх можна вводити легше, ніж вихідний лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути біологічно доступні при пероральному прийомі, тоді як вихідні ліки такими не є. Проліки також можуть мати кращу розчинність у порівнянні з вихідними ліками у фармацевтичній композиції.

Термін "наповнювач" стосується інертної речовини, доданої до фармацевтичної композиції для додаткового полегшення введення сполуки. Не обмежуючі приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри й крохмалі, похідні целюлози, желатин, рослинні масла й поліетиленгліколи.

Фармацевтичні композиції можуть також включати один або більше додаткових інгредієнтів, таких як, але, не обмежуючись цим, загальновідомі агенти проти мігрені.

Фармацевтичні композиції даної корисної моделі можна одержувати відомими в даній області способами, наприклад звичайним змішуванням, розчиненням, гранулюванням, перемелюванням, розпиленням, одержанням драже, розтиранням, емульгуванням, одержанням капсул, способом захоплення або ліофілізації.

Таким чином, фармацевтичні композиції для застосування згідно з даною корисною моделлю можна одержувати звичайним способом, використовуючи один, або більше, фізіологічно прийнятних носіїв, включаючи наповнювачі й допоміжні засоби, які полегшують переробку активних сполук у препарат, який можна застосовувати фармацевтично. Точний склад залежить від обраного способу прийому.

Для ін'єкції сполуки даної корисної моделі можна приготувати у водяному розчині, переважно у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенка, розчин Рінгера або буфер фізіологічного розчину. Для введення через слизову оболонку в препараті використовують змочувальний реагент, що підходить для проникання через даний бар'єр. Такі змочувальні реагенти, наприклад ДМСО або поліетиленгліколь, широко відомі в даній області.

Сполуки для перорального прийому можна легко одержати, комбінуючи активні сполуки з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній області. Такі носії дають можливість готувати сполуки даної корисної моделі у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, паст, суспензій і подібного для ковтання пацієнтом. Фармакологічні препарати для перорального застосування можна одержати, використовуючи твердий наповнювач, необов'язково перемелюючи отриману суміш і обробляючи суміш гранул, додаючи потім підходящі допоміжні засоби, якщо потрібно, і одержуючи таблетки або ядра драже. Підходящими є, зокрема, такі наповнювачі як види цукру, включаючи лактозу, сахарозу, манніт або сорбіт; препарати целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль,

рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбометилцелюлоза й/або фізіологічно прийнятні полімери, такі як полівінілпіролідон. Якщо потрібно, можна додати розпушувачі, такі як поперечно-зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її солі, такі як альгінат натрію.

На ядра драже наносять підходящі покриття. Для цієї мети можна використати концентрований розчин цукру, що може необов'язково містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, гель карбопола, поліетиленгліколь, діоксид титану, розчини глазурі й підходящі органічні розчинники або суміші розчинників. До таблеток або покриття драже можна додавати барвники або піменти для ідентифікації або характеристики різних комбінацій доз активних сполук.

Фармацевтичні композиції, які можна застосовувати перорально, включають тверді (push-fit) капсули з желатину, а також м'які закриті капсули, зроблені з желатину й пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Тверді (push-fit) капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язуючими, такими як крохмаль, агентами що змазують, такими як тальк або стеарат магнію, необов'язково стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в підходящих рідинах, таких як жирні масла, вазелінове масло або рідкі поліетиленгліколи. Крім того, можна додавати стабілізатори. Всі препарати для перорального прийому повинні бути дозовані підходящим для обраного способу введення чином.

Композиції для трансбукального застосування можуть мати форму таблеток або коржів, отриманих звичайним способом.

Сполуки для застосування згідно з даною корисною моделлю, що вводять шляхом інгаляції, звичайно доставляють у вигляді аерозольного спрею з контейнера, що знаходиться під тиском, або розпилювача із застосуванням підходящого пропелента, наприклад дихлордіфторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторетана або діоксида вуглецю. У випадку аерозолу під тиском дозовану одиницю можна визначити, забезпечуючи контейнер клапаном, що подає виміряну кількість. Можна одержати капсули й картриджі, наприклад з желатину для застосування в інгаляторі або інсуфляторі, що містять порошкову суміш сполуки й підходящої порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водяні розчини активного препарату у водорозчинній формі. Крім того, можна одержувати суспензії активних сполук у вигляді відповідних масляних суспензій для ін'єкцій. Підходящі ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла, такі як кунжутне масло, або синтетичні ефіри жирних кислот, такі як етилолеат, тригліцериди або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза,



сорбіт або декстран. Необов'язково суспензії можуть також містити підходящі стабілізатори або агенти, що підвищують розчинність даних сполук, та дозволяють одержувати розчини з високими концентраціями.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути у вигляді порошку для одержання перед застосуванням складу з підходящим носієм, наприклад зі стерильною водою, що не містить пірогенів.

Сполуки даної корисної моделі можна також одержати у вигляді композицій для ректального застосування, таких як супозиторії або утримуючі клізми, використовуючи, наприклад, звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

Фармацевтичні композиції, які застосовуються для одержання зазначених лікарських засобів, можуть також містити підходящу тверду речовину носія або наповнювача гелевої фази. Приклади таких носіїв або наповнювачів включають, але не обмежені цим, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні види цукру, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколі.

Фармацевтичні композиції, що підходять для застосування в контексті даної корисної моделі, включають композиції, де активні інгредієнти утримуються в кількості, ефективній для досягнення призначеної мети. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість має на увазі кількість сполуки, ефективну для запобігання, зм'якшення або полегшення симптомів захворювання пацієнта, що піддається лікуванню.

Визначення терапевтично ефективної кількості повністю знаходиться у межах можливостей фахівця в даній області, особливо у світлі представленого докладного опису.

Токсичність і терапевтичну ефективність описаних сполук можна визначити за стандартними фармацевтичними методиками у клітинних культурах або на експериментальних тваринах, наприклад, визначаючи  $IC_{50}$  (концентрацію, що забезпечує 50 % інгібування) і  $LD_{50}$  (летальну дозу, яка викликає смерть у 50 % досліджуваних тварин) для розглянутої сполуки. Дані, отримані з експериментів на клітинних культурах і з досліджень на тварин, можна використати при визначенні діапазону дозування для застосування людиною. Дозування можна варіювати залежно від використовуваної дозованої форми й способу прийому. Точний склад, спосіб прийому й дозування може вибрати лікар, беручи до уваги стан пацієнта [дивися, наприклад, Fingl та ін. 1975, в "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1, p.I].

Залежно від важкості й сприйнятливості підлягаючому лікуванню стану дозування може також представляти разове введення композиції з повільним вивільненням активної речовини при курсі лікування від декількох днів до декількох тижнів або доти, поки не буде досягнуте зцілення або ослаблення хворобливого стану.

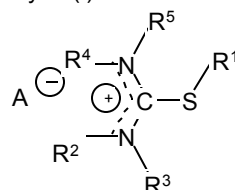
Кількість прийнятої композиції, звичайно, залежить від пацієнта, що піддається лікуванню, важкості захворювання, способу введення, думки лікаря й ін.

Таблетки або капсули з уповільненим вивільненням активної речовини, які містять S-алкілізотіоуроній, можуть застосовувати до нападу, наприклад, люди, що збираються проходити хіміотерапію або інші способи лікування, які, як відомо, викликають нудоту або блювоту, жінки, які знають, що їх передменструальний період звичайно супроводжується нудотою або мігренню, або пацієнти, які відчувають "ауру" і можуть ідентифікувати її як стан, що передує мігрені. Також таблетку або капсулу можна одержати таким чином, щоб частина активного інгредієнта вивільнялася відразу, забезпечуючи початкове полегшення мігрені, а інша частина вивільнялася повільно й вимірними кількостями.

Використовуваний термін "початкове полегшення мігрені" позначає зменшення або знищення симптомів мігрені протягом попередньо визначеного періоду часу після введення, зокрема приблизно протягом 10-60 хв. після введення.

Кожна таблетка або капсула даної корисної моделі переважно містить від 10 до 300 мг, більш переважно від 20 до 200 мг, найбільш переважно від 30 до 80 мг активної сполуки (похідного S-алкілізотіоуронія). Використовуване вираження "приблизно" позначає  $\pm 20\%$ .

Лікарський засіб проти головного болю, мігрені, нудоти й блювоти одержують змішуванням у якості активного інгредієнту сполуки загальної формули (I):



де  $R^1$  представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, що включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного або вторинного аміну, первинного або вторинного спирту, або перерваний одним або більшою кількістю гетероатомів, обраних із групи, яка складається із O, N і S;

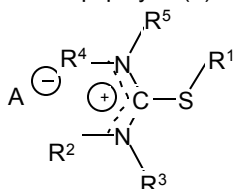
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкеніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, галогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

$A^{\ominus}$  представляє фізіологічно прийнятний аніон; разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Лікарський засіб має бути упакований й ідентифікований як такий, що має активність проти головного болю, мігрені, нудоти й блювоти, як описано вище. Ідентифікація лікарського засобу як

агента проти головного болю, зокрема проти мігрени або блювоти, є новою вказівкою для похідних S-алкілізотіоуронія, які відомі як гіпертензивні агенти й раніше не застосовувалися з метою лікування або полегшення симптомів головного болю, мігрени або нудоти.

Лікування головного болю, мігрени або нудоти здійснюють шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (1):



де R<sup>1</sup> представляє лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений алкілен, який включає від одного до восьми атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або більше заступниками, обраними із групи, яка складається з галогену, первинного або вторинного аміну, первинного або вторинного спирту, або перерваний одним або більше гетероатомами, обраними із групи, яка складається із O, N і S;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний незалежно представляє водень, гідрокси, лінійний або розгалужений нижчий алкіл, лінійний або розгалужений нижчий алкєніл, лінійний або розгалужений нижчий алкініл, нижчий алкокси, алкоксиалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, нижчий тіоалкокси, нітро, аміно, ціано, сульфоніл, гапогеналкіл, карбоарілокси, карбоалкіларілокси, алкілсульфоксид, арилсульфоксид, алкілсульфон, арилсульфон, алкілсульфат, арилсульфат, сульфонамід, тіоалкіл, необов'язково заміщений галогеном;

A<sup>-</sup> представляє фізіологічно прийнятний аніон; разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У даному відношенні слід зазначити, що в клінічних випробуваннях, що проводяться та докладно описані далі в розділі прикладів, оцінюють реакцію пацієнтів-людей і корисні ефекти S-етилізотіоуронія діетилфосфата. Несподівано дані пацієнти показують суттєвий позитивний ефект даного лікарського засобу, що вводять під час нападу мігрени. Доза, що вводиться, істотно нижче, ніж ефективна пероральна доза, використовувана для лікування гіпотензії (яка звичайно становить близько 100 мг). Крім того, виявлено, що даний лікарський засіб є сильнодіючим у зменшенні симптомів мігрени за відносно короткий період часу, у середньому близько 45 хв., коли пацієнт перебуває на піку нападу мігрени.

Крім усунення гострого головного болю, даний лікарський засіб також усуває неприємне відчуття нудоти, фотофобію й поліпшує порушене фокусування зору. Показано, що даний лікарський засіб має швидку й пролонговану дію. Крім того, швидкий тип дії передбачає швидку абсорбцію ліків. Також відсутні явні побічні ефекти.

Дані результати вкрай несподівані. У даному відношенні зрозуміло, що визнані ліки діють швидше всього при введенні парентеральним

способом. При пероральному прийомі визнані ліки діють значно повільніше, ніж у випадку, коли головний біль є продовженням фізіологічного ланцюга подій, які викликали вихідний головний біль, або новим головним болем внаслідок іншої або повторної, але незв'язаної схованої патології. Можливо також, що після головного болю настає реакція на терапевтичні агенти, які спочатку успішно діють по лікуванню початкових симптомів мігрени. Терміни "рикошетна", "рецидивна", "повторювана", "наступна" або "вторинна" (як визначений нижче) вважають синонімами, які використовують, не маючи на увазі механізму або причини головного болю при мірені.

Згідно з наведеними звітами дане явище не спостерігається при прийманні S-етилізотіоуронія діетилфосфата.

Щодо цього слід зазначити, що напади мігрени пов'язані з розширенням кровоносних судин у голові, а полегшення головного болю при мірені зв'язано, серед іншого, з ослабленням такого розширення кровоносних судин. Як побічний ефект агенти проти мігрени можуть викликати аномальний тік крові (або при розширенні, або при звуженні кровоносних судин). Таким чином, розлучний терапевтичний ефект S-етилізотіоуронія діетилфосфата як агента проти мігрени разом з відомою здатністю регулювати аномальний тік крові є відповіддю відносно ослаблення симптомів мігрени без побічних ефектів відомих агентів проти мігрени.

Крім того, S-етилізотіоуронія діетилфосфат можна поєднувати з іншим агентом проти мігрени, таким як похідна ерготаміну або сіркотонергічний агоніст. Спільне лікування вимагає меншої кількості кожних ліків, при тому, що додавання S-етилізотіоуронія діетилфосфата до відомих терапевтичних агентів знижує побічні ефекти відомих лікарських засобів і забезпечує страждаючим пацієнтам початкове полегшення за кілька хвилин.

Як обговорювалося раніше, сполуку виготовляють у вигляді препарату для перорального прийому, ін'єкцій, інгаляцій або черезшкірного введення.

При пероральному прийомі використовують таблетки або капсули, де краща доза становить від 10 до 200 мг сполуки, переважно від 20 до 70 мг сполуки, а згідно з клінічними результатами приблизно 50 мг сполуки. Таким чином, терапевтично ефективна кількість даної сполуки становить величину в діапазоні від 0,1 до 3,0 мг/кг ваги тіла, переважно від 0,4 до 1,6 мг/кг ваги тіла, більш переважно від 0,5 до 1,2 мг/кг ваги тіла.

Зазначені вище діапазони терапевтично ефективних доз обрані таким чином, щоб забезпечити істотне полегшення симптомів мігрени протягом 15-60 хв. після введення.

У даній корисній моделі введення похідного S-алкілізотіоуронія роблять під час або після початку мігрени.

Додаткові цілі, переваги й нові ознаки даної корисної моделі будуть ясні фахівцям після вивчення наступних прикладів, які не є обмежувальними. Крім того, кожний з різних прикладів і аспектів даної корисної моделі,

представлених в описі й заявлених у формулі винаходу, знаходить експериментальне підтвердження в наступних прикладах.

Приклади.

Тепер звернемося до наступних прикладів, які разом з наведеними вище описами ілюструють дану корисну модель, не обмежуючи її.

Приклад 1. Результати клінічного випробування при лікуванні нападу мігрені за допомогою препарату Difetur.

Протокол дослідження для перорального прийому (таблетки).

Дослідницька робота зі збільшенням дози по вивченню безпеки й ефективності таблеток Difetur для лікування гострого нападу мігрені.

1. Ціль дослідження.

Ціль наступного дослідницького протоколу - оцінити безпеку й потенційну ефективність таблеток Difetur (S-етилізотіоуроніа діетилфосфат) при зростаючих дозах, починаючи з 10 мг і до 50 мг, при лікуванні окремого гострого нападу мігрені. Дослідження характеризують як відкрите дослідження на обраній групі пацієнтів, класифікованих згідно з IMS-критеріями як страждаючих від викликаного мігренню головного болю з інтенсивністю від помірної до сильної, без аури. Дослідження проводять згідно з встановленими міжнародними критеріями для оцінки безпеки й ефективності лікування мігрені.

2. План дослідження.

Дане дослідження проводять як дослідження з 5 напрямків (груп). У даному дослідженні беруть участь тільки пацієнтки-жінки, класифіковані як страждаючі від мігрені без аури згідно з IMS-критеріями. Кожна група включає десять пацієнтів з мігренню, яких лікують під час гострого нападу мігрені таблетками Difetur в умовах госпіталізації. Початкова доза Difetur становить 10 мг (1 таблетка) з наступним підвищенням дози до 20 мг, 30 мг, 40 мг і 50 мг. Загальна кількість пацієнтів, що беруть участь у дослідженні, дорівнює 50. Пацієнтів госпіталізують і спостерігають протягом, щонайменше, 4 год. для оцінки безпеки, ефективності й можливих побічних ефектів Difetur.

3. Прийом лікарського засобу.

У першій групі кожний з 10 пацієнтів приймає початкову дозу 10 мг досліджуваного лікарського засобу у вигляді однієї таблетки. Дозу 50 мг дають у вигляді двох таблеток по 25 мг кожна. Таблетки індивідуально упаковані в блістерну упаковку й мають етикетку із вказівкою лікарського препарату як досліджуваних ліків. Кожну дозу дають 10 пацієнтам з підвищенням дози. Лікарський препарат ковтають зі склянкою води під спостереженням лікаря.

4. Оцінка ефективності.

4.1. Першорядна мета ефективності - знизити головний біль.

Важкість головного болю оцінюють вербально по 4-значній шкалі: сильна (оцінка 4), помірна (оцінка 3), слабка (оцінка 2), відсутність болю (оцінка 1). Успіхом вважають зниження важкості головного болю від сильного або помірного (оцінка 3-4) до слабого або відсутності болю (оцінка 1-2).

4.2. Вторинні цілі впливу - зниження нудоти, блювоти й чутливості до світла й звуків.

Оцінюють їхню наявність, відсутність або зникнення, як документовано пацієнтами.

Результати дослідження.

Короткий виклад результатів лікування викликаного мігренню (лікування починають під

No.	Доза <sup>1</sup> (mg)	Відсоток пацієнтів, що одержали користь від
1	10	0
2	20	70
3	30	70

<sup>1</sup> Доза Difetur при лікуванні.

<sup>2</sup> Полегшення головного болю вважають ефективним, якщо пацієнт повідомляє про зниження важкості головного болю від сильного або помірного (оцінка 3-4) до слабого або відсутності болю (оцінка 1-2). [Шкала важкості головного болю: 1 - відсутність болю, 2 - слабкий, 3 - помірний, 4 - сильний біль].

<sup>3</sup> Час після ковтання ліків, через який пацієнт повідомляє про зменшення головного болю до оцінки 1-2.

Несподівано розкрито, що низькі дози Difetur, неефективні або менш ефективні при полегшенні сильного головного болю, викликаного мігренню, є ефективними в зниженні або зникненні симптомів нудоти. Крім того, помічено, що інтервал часу до полегшення нудоти, як повідомляють, коротше, ніж інтервал, що реєструється до зниження сильного головного болю. Це підкріплює застосування даних ліків як протиблювотного засобу.

Короткий виклад результатів лікування блювоти п

No.	Доза <sup>4</sup> (mg)	Відсоток пацієнтів, що одержали користь від
1	10	70
2	20	100
3	30	100

<sup>4</sup> Доза Difetur при лікуванні.

<sup>5</sup> Відсоток пацієнтів, які виявляють позитивну протиблювотну реакцію на прийом Difetur.

<sup>6</sup> Час після проковтування ліків, через який пацієнт повідомляє про закінчення блювоти.

Приклад 2.

Багаторазові дози Difetur для полегшення головного болю, викликаного мігренню.

Історія хвороби 1.

Попередня історія хвороби: пацієнт палить, жінка 30 років уперше отримала діагноз як страждаюча від класичної мігрені в 17-літньому віці. За винятком цього, вона зовсім здорова. Два роки тому й раніше частота нападів мігрені становила сім випадків на місяць. Протягом останніх двох років вона з невеликим успіхом або без нього лікувалася різними типами визнаних лікарських препаратів. Через відсутність реакції на лікування ліками під час нападів мігрені вона пробувала альтернативні способи лікування лікарськими засобами.

У результаті лікування S-етилізотіоуронія діетилфосфатом частота нападів мігрені, від яких вона страждала, зменшилася приблизно до трьох на місяць. Крім того, змінилася природа нападів мігрені, вони стали слабкіше. Повідомлюваний ефект лікування S-етилізотіоуронія діетилфосфатом на біль при мігрені полягає в тому, що він став істотно слабкіше. У цей час пацієнт зазнає приблизно тільки два напади мігрені на місяць, головним чином, у передменструальний період, при жарких погодних умовах або при різкій зміні погоди. Напади мігрені в передменструальний період звичайно є більше тривалими й більше гострими, чим інші напади мігрені. Тривалість кожного нападу становить 24-72 год.

Минуле медичне лікування: лікарські препарати, використовувані пацієнтом до застосування альтернативних способів лікування включають: Temigran, Migrave, Imitrex і Zomig. Дані способи лікування переривалися через різні сильні побічні ефекти, включаючи тремор рук, тремтіння, сухість у роті, нудоту й блювоту.

Лікування S-етилізотіоуронія діетилфосфатом.

Перший напад. Пацієнт страждав від гострого нападу мігрені, що тривав протягом 72 год. Незважаючи на прийом запропонованого лікарського засобу кожні дві години, інтенсивність болю, викликаного мігренню, не змінювалася. Наступного дня пацієнт приймав разову дозу 50 мг S-етилізотіоуронія діетилфосфата (2 таблетки по 25 мг кожна). Ліки приймалися на порожній шлунок; пацієнт нічого не їв і не пив до ковтання ліків. Протягом наступних 10-15 хв. після прийому біль раптово зникав, як і інші симптоми, які з'являлися під час нападу мігрені.

Другий напад (через три тижні). Другий напад мігрені почався вночі. Наступного дня пацієнт знову приймав 2 таблетки S-етилізотіоуронія діетилфосфата (50 мг). Цього разу прийом таблеток приходився на пік нападу мігрені після прийому їжі. Протягом 20 хв головний біль слабшав, пацієнт був здатний фокусувати погляд, і зникала фотофобія. Слабкий головний біль був присутній, але його інтенсивність знижувалася. Через три години пацієнт приймав ще дві таблетки S-етилізотіоуронія діетилфосфата (50 мг). Через 15 хв. біль, викликаний мігренню, зникала.

Третій напад (через два з половиною тижня після другого нападу). Напад мігрені починався по дорозі на роботу. Через годину після початку й на піку нападу мігрені пацієнт приймав 2 таблетки S-етилізотіоуронія діетилфосфата (кожна по 25 мг). Ліки приймалися на порожній шлунок. Через 11 хв. симптоми мігрені зникали.

Побічні ефекти. Не виявлено побічних ефектів після прийому S-етилізотіоуронія діетилфосфата.

Приклад 2.

Історія хвороби 2.

Попередня історія хвороби: пацієнт не палить, жінка 34 років, що страждає від нападів мігрені протягом останніх двох років. Частота нападів мігрені один раз на місяць у передменструальний період. Біль з'являвся в скронях, пазухах і поширювалася вниз до нижньої щелепи. Тривалість фотофобії становила приблизно 48

год. Дотепер пацієнт не застосовував специфічного медичного лікування й звичайно використовував загальновідомі анальгетики.

Минуле медичне лікування: загальновідомі лікарські засоби, що полегшують біль (анальгетики).

Лікування S-етилізотіоуронія діетилфосфатом.

Перший напад. Гострий напад мігрені починався ранком, протягом дня симптоми підсилювалися. Перед полуднем пацієнт приймав одну таблетку S-етилізотіоуронія діетилфосфата (25 мг). Істотної зміни болю, викликаного мігренню, не спостерігалось. Через дві години пацієнт приймав ще дві таблетки S-етилізотіоуронія діетилфосфата (кожна по 25 мг). Через десять хвилин викликаний мігренню біль зникав.

Другий напад (приблизно через чотири тижні після першого нападу). Напад мігрені починався як наслідок дуже жарких погодних умов. Інтенсивність даного нападу була вище, ніж звичайні напади мігрені. Ранком пацієнт приймав 2 таблетки S-етилізотіоуронія діетилфосфата (50 мг), які приймалися на порожній шлунок. Протягом 20 хв. після прийому S-етилізотіоуронія діетилфосфата відбувалося істотне полегшення викликаного мігренню болю. Через п'ятнадцять хвилин біль зникав. У цей же день після полудня пацієнт зазнавав слабкий біль. У цей момент пацієнт сам приймав анальгетик і біль зникала.

Побічні ефекти. Курируючий фахівець не виявив побічних ефектів після прийому 25 або 50 мг S-етилізотіоуронія діетилфосфата.

Обговорення результатів.

Обидві історії хвороби й особливо перший випадок показують несподіваний істотний позитивний ефект S-етилізотіоуронія діетилфосфата, прийнятого при нападі мігрені. Ефективна доза становить приблизно половину ефективної дози, використовуваної при лікуванні гіпотензії (яка дорівнює приблизно 50-100 мг). Крім того, виявлено, що ліки є сильнодіючими при усуненні симптомів мігрені протягом періоду менш 20 хв., коли пацієнт знаходиться на піку нападу мігрені. Крім усунення гострого головного болю, ліки усувають також нудоту й неприємне відчуття фотофобії й виправляє порушене фокусування зору. Ударну дію лікарського засобу повторюють три рази у першого пацієнта й двічі у другого пацієнта. Очевидно, даний лікарський засіб більш ефективний, якщо його приймають на порожній шлунок.

Таким чином, можна зробити висновок, що S-етилізотіоуронія діетилфосфат є сильнодіючим лікарським засобом для лікування й полегшення симптомів мігрені. Він має швидку дію, має низьку ефективну дозу й, згідно з описаними історіями хвороби, не дає побічних ефектів.

Приклад 3.

Противблювотний засіб у дослідженні на тваринах.

Вивчений й підсумований нижче ефект досліджуваних сполук на блювоту на творах. Згідно з загальним способом, описаним Florey, Schurig and Bradnet (Cancer Treatment Report, 1982 66(1) 187-9). Досліджувану сполуку й цисплатину

готовлять і вводять у нормальному фізіологічному розчині.

а) Контроль - без досліджуваної сполуки.

У групі з 6 самців тхорів вагою 1,5-2 кг індукують блювоту за допомогою внутрішньовенного введення цисплатину при дозі 10 мг/кг. Блювота починається через 30-75 хв. після ін'єкції й за період 2 год. кількість випадків блювоти/позивів (нападів) становить 30-60 (у середньому 40 випадків блювоти/позивів за 2 год.). Відзначають також характерні для блювоти поведінкові зміни.

б) З досліджуваною сполукою.

Групі з 6 самців тхорів вагою 1,5-2 кг вводять досліджувану сполуку внутрішньовенним способом у дозах 0,01, 0,1 і 1 мг/кг безпосередньо до введення цисплатину, як описано вище. Тварин спостерігають протягом 3 год.

Ефект досліджуваної сполуки на блювоту оцінюють також після внутрічеревинного введення, застосовуючи процедуру, аналогічну описаній вище. Таким чином, цисплатин вводять внутрічеревинно групі самців тхорів при дозі 5-10 мг/кг і реєструють час початку блювоти й кількість епізодів блювоти. У другій групі самцям тхорів вводять досліджувану сполуку в дозі 1 мг/кг внутрічеревинно за 30 хв. до й через 1 годину після внутрічеревинного введення цисплатину.

Приклад 4.

Клінічні випробування при лікуванні нападу мігрені шляхом внутрішньовенного введення Difetur 1.

Короткий зміст дослідження.

Ціль наступного дослідницького протоколу - оцінити безпеку й потенційну ефективність 10 % розчину Difetur для ін'єкцій при дозі 0,6 мг/кг при лікуванні окремого гострого нападу мігрені. Дослідження характеризують як відкрите дослідження на обраній групі пацієнтів, класифікованих згідно з IMS-критеріями як страждаючих від викликаного мігренню головного болю помірної або сильної інтенсивності без аури. Дослідження проводять згідно з встановленими міжнародними критеріями для оцінки безпеки й ефективності лікування мігрені.

2. Введення ліків.

Difetur представлений як 10 % (100 мг/мл) розчин в 1 мл ампулі. Перед лікуванням його розчиняють в 100 мл фізіологічного розчину в пристрої для внутрішньовенного введення. Доза Difetur становить 0,6 мг/кг при введенні за допомогою крапельниці протягом 10 хв.

3. Оцінка ефективності.

Важкість головного болю оцінюють вербально по 5-значній шкалі: дуже сильний (оцінка 4), сильний (оцінка 3), помірний (оцінка 2), слабкий (оцінка 1), відсутність болю (оцінка 0). Успіхом вважають зниження важкості головного болю від дуже сильного, сильного або помірного (оцінка 4-2) до слабого або відсутності болю (оцінка 1-0).

4. Результати дослідження.

У дане дослідження включені 13 пацієнтів з головним болем різного ступеня важкості. За винятком одного пацієнта, у якого не відзначено зниження головного болю, у всіх інших спостерігали істотне полегшення головного болю.

Ефективність і час до ефекту представлені в таблиці 3.

Результати лікування головного болю, викликаного м

Оцінка головного болю	Кількість пацієнтів	Відсоток пацієнтів, що одержали користь від лікування
4	1	100 %
3	4	100 %
2	8	87 %

<sup>1</sup> Успіхом вважають полегшення важкості головного болю від дуже сильного, сильного або помірного (оцінка 4-2) до слабого або відсутності болю (оцінка 1-0).

<sup>2</sup> Час після початку лікування, через яке пацієнт повідомляє про зменшення головного болю до оцінки 1-0.

Хоча дана корисна модель описана у зв'язку з конкретними її варіантами, мається на увазі, що охоплені всі альтернативи, модифікації й варіації, які відповідають духу й області формули корисної моделі, що додається. Всі публікації, патенти й патентні заявки, що згадуються в описі, включені в опис у всій своїй повноті у вигляді посилань, у тім же обсязі, як якби кожна індивідуальна публікація, патент або патентна заявка була б спеціально й індивідуально зазначена до включення у вигляді посилання. Крім того, цитування або ідентифікація будь-якого посилання в даній заявці не є визнанням, що таке посилання придатне як прототип даної корисної моделі.