



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71031 (13) C2

(51) 7 A61K31/385, A61P25/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) А-ЛІПОЄВА КИСЛОТА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ

1

2

(21) 2002032400

(22) 26.08.2000

(24) 15.11.2004

(86) PCT/EP00/08315, 26.08.2000

(31) 199 41 217.0

(32) 30.08.1999

(33) DE

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Шоенен Іен, BE, Енгель Юрген, DE, Вессель
Клаус, DE, Пойкерт Манфред, DE, Лобіш Міхаель,
DE, Борбе Харальд, DE

(73) BIATRIC GMBH UND CO. KG, DE

(56) WO A1 9400135 06.01.1994

DE A4327462 23.02.1995

US A 5569670 29.10.1996

(57) 1. Застосування рацемічної α -ліпоєвої кислоти
або її енантіомерів або її фармацевтично прий-
нятних солей, амідів, складних ефірів або
тіоефірів у відновленій чи окисненій формі у
функції діючої речовини для попередження або
екстреного чи постійного лікування мігрені.2. Застосування за п.1, для зменшення тяжкості
або частоти нападів мігрені.3. Застосування за п.1 або п.2, де діюча речовина
знаходиться у формі фармацевтичного
лікарського засобу.4. Застосування за п.1 або п.2, де діюча речовина
знаходиться у формі харчового продукту або
домішки до харчового продукту, призначених для
парентерального введення.5. Застосування за п.1 або п.2, де добова доза
діючої речовини при використанні рацемічної α -
ліпоєвої кислоти становить 100-1800мг або стано-вить еквівалентну в перерахуванні на кількість
дитіоланових залишків дозу однієї з інших діючих
речовин.6. Застосування за п.1 або п.2, де добова доза
діючої речовини при використанні рацемічної α -
ліпоєвої кислоти становить 200-1200мг або стано-
вить еквівалентну в перерахуванні на кількість
дитіоланових залишків дозу однієї з інших діючих
речовин.7. Застосування за п.1 або п.2, де добова доза
діючої речовини при використанні рацемічної α -
ліпоєвої кислоти становить 200-600мг або стано-
вить еквівалентну в перерахуванні на кількість
дитіоланових залишків дозу однієї з інших діючих
речовин.8. Застосування за будь-яким із пп.5-7, де дозу
вводять один раз на день або у вигляді двох чи
трьох розділених доз на день.9. Застосування за п.1, де діючу речовину вводять
у вигляді вільної або фіксованої комбінації з іншою
або кількома іншими речовинами, застосовувані-
ми для лікування мігрені.10. Застосування за п.9, де інша речовина являє
собою суматриптан або іншу сполуку з групи трип-
тану, ерготамін або його похідне, β -блокатор, ан-
тиконвульсивний засіб, аналгетик, протиблювот-
ний засіб чи антагоніст кальцієвих каналів.11. Застосування за п.1, де діючу речовину вво-
дять у вигляді вільної або фіксованої комбінації у
комбінації з вітамінами, антиоксидантами і/або
кофакторами, які мають біологічну активність.

Винахід стосується застосування рацемічної α -
ліпоєвої кислоти або її енантіомерів чи фармацев-
тично прийнятних солей, амідів, ефірів або тіоефі-
рів у відновленій або окисненій формі у функції
діючої речовини для попередження чи лікування
гострої або хронічної мігрені.

Мігрень являє собою одне з захворювань, які
зустрічаються найчастіше.

Мігрень, за визначенням Міжнародного това-

риства боротьби з головним болем (IHS), являє
собою захворювання, що характеризується епізо-
дичними нападами головного болю, супроводжу-
ваними вегетативними ускладненнями. Напади
болю виникають гостро та епізодично, однак за-
хворювання варто розглядати як хронічне. У де-
яких пацієнтів, у яких не виникає так званої аури,
напади болю продовжуються протягом приблизно
4-72 год. і часто вони є непрямо зв'язаними й су-

(13) C2

(11) 71031

(19) UA

проводжються нудотою і блюванням, а також фото- і фонофобією. У пацієнтів, які характеризуються так званою ауру, за кілька хвилин до нападу болю виникають такі оборотні неврологічні симптоми, як афазія, парез, атаксія й запаморочення. У результаті епідеміологічних досліджень було встановлено, що в приблизно 8-15% населення випадково або регулярно виникають напади мігрень від слабких до серйозних. Жінки зазвичай більш схильні до таких нападів, ніж чоловіки. Мігрень зазвичай уперше виникає у віці від 20 до 35 років і вона виявляється у дітей рідше, ніж у дорослих. Діагноз може бути встановлений лікарем-куратором тільки на основі анамнезу і клінічних даних. На сьогодні не існує технічних або біохімічних методів, які дають змогу надійно встановити такий діагноз.

Патофізіологія і патобіохімія мігрень не розроблені. У минулому мігрень розглядалася як психосоматичне захворювання, яке не має біологічної причини, і було неясно, чи є мігрень фізичним захворюванням або психологічним розладом. Однак сьогодні більшість фахівців вважають це принаймні спірним. При цьому, однак, слід брати до уваги, що психологічні зміни можуть викликати мігрень, а також те, що виникнення мігрень можуть стимулювати багато інших різноманітних факторів, таких як гормональні фактори (менструація), фактори, пов'язані з травленням (алкоголь і порушення травлення), медичні фактори (лікарські засоби), фактори навколишнього середовища (шум) і психологічні фактори (стрес). Пацієнти постійно звертаються за напівпрофесійну допомогу, таку як гомеопатія або клітинна терапія.

Було встановлено, що в деяких пацієнтів напади мігрень пов'язані зі зменшенням церебрального потоку крові у певних ділянках головного мозку (Lauritzen і Hansen, 1988). Вважається, що принаймні в деяких пацієнтів периваскулярні зміни, які стимулюють аферентні нервові волокна, що передають відчуття болю (A.M. Moskowitz та ін., *Rev. Neural.*, 145: 181-195, 1989), а також зміни рівнів різноманітних нейромедіаторів (норадреналін, серотонін, тахікінін й т.і.) (L. Edvinsson та ін. у: J. Olesen, L. Edvinsson (ред-ри), *Basic mechanisms of headache*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 129-144, 1988) відіграють роль у виникненні мігрень. В останні роки обговорювалося виявлене в пацієнтів, що страждають на мігрень, зменшення мітохондріального потенціалу фосфорилювання, однак дотепер невідомо, чи є цей дефіцит основною причиною, або він являє собою лише вторинне явище в патофізіології мігрень (Schoenen та ін., *Neurology* 50: 466-470, 1998).

Сьогодні мігрень лікують тільки симптоматично. Для модулювання так званих ініціувальних факторів (тригер-факторів) нападів мігрень застосовують певні лікарські засоби (β-блокатори). Застосовують інші сполуки, що мають вазоактивну дію (антагоністи серотоніну, такі як суматриптан, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота, антиконвульсивні засоби, такі як валпроєва кислота). Однак застосування ерготаміну, який має вазоактивність, не викликає клінічної дії. Вітамін B₂, який є важливим кофактором у мітохондріальному респіраторному

ланцюзі, за опублікованими даними зменшує кількість нападів мігрень в 68% пацієнтів (Schoenen та ін., у зазначеному місці). Однак у пацієнтів, які страждають на мігрень, не виявлено дефіциту вітаміну B₂, а в пацієнтів, які мають дефіцит вітаміну B₂, не встановлено клінічної картини, що відповідає мігрень.

Усі ці можливі методи лікування являють собою прагматичні підходи, призначені для полегшення симптомів гострих нападів мігрень принаймні в деяких пацієнтів. Для досягнення клінічної дії в кожному окремому випадку застосовуються різні комбінації лікарських засобів та інших методів лікування. Лікарські засоби застосовують або в екстрених випадках для полегшення нападу мігрень, або постійно для зменшення частоти виникнення мігрень. Важливою спробою надання допомоги пацієнтові є усунення тригер-факторів, пов'язаних із медициною або навколишнім середовищем. Однак дотепер не існує методу лікування захворювання, яке лежить в основі мігрень, що можна пояснити відсутністю розуміння патофізіології мігрень. Застосування прагматичних терапевтичних методів є дуже важливим для багатьох пацієнтів, які страждають на мігрень, однак сьогодні вони не дозволяють вилікувати від хвороби.

α-Ліпоєва кислота являє собою такий, що зустрічається в природних умовах, антиоксидант і кофактор піруват-дегідрогенази, яка метаболізує глюкозу (Packer та ін., *Free Radicals in Biology & Medicine*, 19(2): 227-250, 1995), і вона широко використовується для лікування діабетної поліневропатії. (D.Ziegler та ін *Diabetologia*, 38: 1425-1433, 1995). Крім того, α-ліпоєву кислоту протягом кількох десятиліть використовують для лікування захворювань печінки (J. Ch. Bode та ін., *DMW*, 112(9), 349-352, 1987) і при отруєнні грибами (J.Brunn та ін., *Internist. Prax.*, 19: 475-478, 1979).

В останні роки було встановлено, що на молекулярному рівні механізм її дії відповідає механізму дії антиоксиданту, специфічного щодо діабету (M. Nagamatsu та ін., *Diabetes Care*, 18(8): 1160-1167, 1995).

Біологічні й терапевтичні властивості α-ліпоєвої кислоти в її окисненій і відновленій формі виявляються в більшій або меншій мірі також у цілому ряду її похідних і метаболітів (наприклад, 3-кетоліпоєвої кислоти, 1,2-дисеннолан-3-пентанової кислоти, ліпоаміду, октотіаміду, гідрохлориду 2-(N,N-диметшіаміл)етиламідоліпоату, токоферилліпоату і токотриенілліпоату, гама-гідроксибутиратліпоату, ефіру ліпоєвої кислоти-вітаміну E, N-ацетил-пара-амінофенольних похідних ліпоєвої кислоти та інших) (O. Tirosh, C.K. Sen, S. Roy, S. Kobayashi, L. Packer, *Neuroprotective effects of α-lipoic acid and its positively charged amide analogue*, *Free Rad. Biol. Med.*, 26(11/12), 1418-1426, 1999; EP 0855396 A1, EP 0869126 A1, PCT/GB 98/02155, WO 99/06040, DE 4327462 A1).

Ці похідні були запропоновані для того, щоб поліпшити процес метаболізму і розподілу *in vivo*, що також може застосовуватися відносно розподілу в центральній нервовій системі. Деякі похідні дозволяють також посилити вплив α-ліпоєвої кислоти (наприклад, афінність і швидкість перетворення) на біологічні мішені (біологічні окисно-

відновні системи, такі як дегідрогеназа α -кетокислоти, H-протеїн, тіоредоксин, глутатіонредуктаза, або клітинні окисно-відновні системи, такі як глутатіон, убіхінон, комплекс I дихального ланцюга або чутливі до окиснення-відновлення і SH протеїни й ферменти, NO-система, каталаза, клітинний обмін цистин/цистеїн, гомоцистеїн, тирозинкіназа, MAP-кіназа, іони металів (які беруть участь у комплексоутворенні), альфа-1-антипротеїназа або чутливі до окиснювання-відновлення фактори транскрипції, такі як NF- κ B або AP1) або мають здатність взаємодіяти з іншими активними молекулами, що приводить до синергетичної або адитивної фармакологічної дії.

У контексті даного опису поняття « α -ліпоєва кислота» використовується як загальне поняття, яке крім енантімерів, рацематів і сумішей енантімерів також включає похідні (складні ефіри, тіоефіри, прості ефіри, солі, амідів, метаболіти і т.д.), якщо в них активна дітіоланова група α -ліпоєвої кислоти забезпечує потрібну біологічну й медичну дію похідного.

Лікарські засоби, що містять α -ліпоєву кислоту, застосовуються протягом кількох десятиліть, і вони добре переносяться. До сьогодні були проведені численні дослідження можливостей їхнього застосування, але жодного разу не повідомлялося про їхнє застосування для лікування мігрені.

Метою даного винаходу є розроблення засобів для поліпшення стану здоров'я пацієнтів, що страждають на мігрень.

Ця задача вирішується шляхом застосування у функції діючої речовини рацемічної α -ліпоєвої кислоти або її енантімерів, або їхніх фармацевтично прийнятних солей, амідів, ефірів або тіоефірів, які знаходяться у відновленій чи окисненій формі, для попередження або екстреного чи постійного лікування мігрені.

Перевага такого підходу полягає в зменшенні серйозності і, що є важливішим, частоти нападів мігрені. У найбільш сприятливому випадку в результаті постійного застосування α -ліпоєвої кислоти або зазначених вище її похідних виявляється можливим здійснити повне вилікування мігрені, тобто цілком усунути її напади.

Інша важлива перевага даного, винаходу полягає в тім, що застосовувані діючі речовини добре переносяться.

Діюва речовина може бути включена до складу фармацевтичної композиції, призначеної для перорального або парентерального введення, або вона може вводитися у формі харчової домішки або медичного харчового продукту, призначеного для парентерального введення.

Придатні для цієї мети композиції відомі з патентної літератури й описані, наприклад, у таких заявках: EP 0858802 A2, EP 0318891 A1, EP 0560092 B1, US 5650429 A, US 5334612 A, US 5569670 A.

Отримані у такий спосіб продукти можуть поставлятися у продаж з метою їхнього застосування, при цьому необхідно задовольняти національним вимогам та інструкціям для фахівців і пацієнта. У цьому випадку продукти підпадають під звичайні правові норми для лікарських засобів або, у разі потреби, харчових домішок.

Зазвичай доза діючої речовини становить від 100 до 1800, у бажаному варіанті від 200 до 1200, зокрема від 200 до 600мг рацемічної α -ліпоєвої кислоти на день, або являє собою еквівалентну в перерахуванні на дітіоланові залишки дозу однієї з інших діючих речовин, при цьому зазначена сумарна доза може вводитися один раз на день або може бути розділена на дві або три добові дози.

Аналогічним чином можна застосовувати похідні α -ліпоєвої кислоти у відновленій або окисненій формі (наприклад, у формі солей, складних ефірів, тіоефірів, простих ефірів, амідів, метаболітів), якщо їх вводять у дозах, які забезпечують еквівалентні концентрації або біологічні дії на структурімішені (біологічні окисно-відновні системи).

У бажаному варіанті застосовують такий, що обертає праворуч, оптичний ізомер α -ліпоєвої кислоти (R(+)- α -ліпоєву кислоту або R(-)-дігідроліпоєву кислоту) або її похідні.

Ще одним бажаним об'єктом даного винаходу є застосування діючої речовини у формі вільної або фіксованої комбінації у поєднанні з іншими однією або кількома речовинами, застосовуваними для лікування мігрені.

Приклади бажаних компонентів для комбінації включають (але не обмежуючись ними) суматриптан або інші сполуки з групи триптану, ерготамін або його похідне, β -блокатор, антиконвульсивний засіб, анагетик, протиблювотний засіб або блокатор кальцієвих каналів.

Також бажано вводити діючу речовину у формі вільної або фіксованої комбінації у поєднанні з вітамінами, антиоксидантами і/або кофакторами, які мають біологічну активність. У цьому відношенні бажаним є вітамін B₂.

Нижче винахід пояснено на прикладах, які не обмежують його обсягу.

Фармацевтичні приклади

Приклад 1

Таблетки, що містять 600мг рацемічної α -ліпоєвої кислоти

1200г рацемічної α -ліпоєвої кислоти, в якій 60% часток мають розмір >100мкм, змішують із 120г (нижч.) заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-LH 22/Shin Etsu), суміш зволожують і змішують із 600г очищеної води.

Після пропущення через сито з розміром комірок 2мм гранулат сушать, пропускають ще раз через сито з розміром комірок 1мм і після змішування з 48г стеарату магнію пресують у таблетки довгастої форми, що мають масу 684мг, довжину 18мм, ширину 8мм і радіус кривизни 6мм. Одна таблетка містить 600мг рацемічної α -ліпоєвої кислоти.

Після цього на таблетки за допомогою звичайних стандартних методів може бути нанесене плівкове покриття, яке є розчинним у шлунковому соку або може бути проникним для шлункового соку.

Приклад 2

Ампули об'ємом 10мл, що містять 200мг рацемічної α -ліпоєвої кислоти у вигляді солі трометамолу

250г рацемічної α -ліпоєвої кислоти розчиняють при перемішуванні разом із 352,3г трометамолу (2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) у суміші,

що містить 9л води для ін'єкцій і 200г 1,2-пропіленгліколю. Обсяг розчину доводять до 12,5л за допомогою води для ін'єкцій і потім розчин фільтрують через мембранний фільтр із розміром пір 0,2мкм, забезпечений скловолоконним фільтром попереднього очищення. Фільтрат порціями по 10мл вносять в асептичних умовах у стерилізовані ампули об'ємом 10мл. Одна ампула містить у 10мл розчину для ін'єкцій 200мг рацемічної α -ліпоевої кислоти у вигляді солі трометамолу.

Приклади клінічних досліджень

Рацемічну α -ліпоеву кислоту вводять перорально пацієнтам, які страждають на мігрень, у до-

бовій дозі 200-600мг для екстреного лікування і постійно у вигляді наявних у продажу форм із різною дозою. Дійову речовину вводять або у вигляді однократної дози ранком, або протягом дня, залежно від потреби. Частоту і серйозність нападів мігрені оцінюють шляхом порівняння з періодом, який передував лікуванню. Дійову речовину вводять пацієнтам, які раніше або не піддавалися ніякому лікуванню, або піддавалися терапевтичному лікуванню за допомогою інших протимігреневих дійових речовин, але в яких не спостерігалася відповідна реакція на проведене раніше лікування.

| Пацієнт | Лікування | Клінічна дія |
|---------|---|--|
| 1 | Без попереднього лікування | 50%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 2 | Попереднє лікування валпроатом із наступною його заміною на α -ліпоеву кислоту | Вплив лікування за допомогою валпроату зберігається після заміни |
| 3 | Попереднє лікування вітаміном B ₂ | 100%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 4 | Попереднє лікування вітаміном B ₂ | 100%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 5 | Попереднє лікування валпроатом | 50%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 6 | Попереднє лікування валпроатом, вітаміном B ₆ і ацетилсаліциловою кислотою | 80%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 7 | Попереднє лікування валпроатом | 50%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 8 | Попереднє лікування валпроатом | 50%-ве зменшення серйозності нападів мігрені |
| 9 | Без попереднього лікування | 75%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 10 | Попереднє лікування цикланделатом | 40%-ве зменшення частоти нападів мігрені |
| 11 | Без попереднього лікування | 30-100%-ве зменшення серйозності нападів наступного дня після прийому 200-600мг α -ліпоевої кислоти |

Під час аналізу цих даних, отриманих при медичному лікуванні пацієнтів, які страждають на мігрень, варто брати до уваги, що виявлена дія є дуже вираженою у порівнянні з результатами, одержуваними при використанні інших методів

лікування. Зокрема, треба відзначити несподівану дію на пацієнтів, які не піддавалися лікуванню іншими методами. Це підкреслює важливість даного винаходу для лікування мігрені в майбутньому.