

## ЗАПОБІГАННЯ РЕЦИДИВУ МІГРЕНІ

### ОПИС

Даний винахід відноситься до застосування елетриптану для виробництва лікарського препарату для запобігання рецидиву мігрені.

Було показано, що агоністи рецептора  $5HT_{1B/1D}$ , такі як сполуки, відомі під назвою - "триптани", володіють високою ефективністю для лікування мігрені. Приклади таких похідних триптану включають елетриптан, суматриптан, наратриптан, ризатриптан, золмітриптан, алмотриптан і фроватриптан.

Елетриптан, 3-([1-метилпіролідін-2-(R)-ил]метил)-5-(2-фенілсульфонілетил)-1H-індол, описаний в WO-A-92/06973. Переважна бромгідратна сольова форма елетриптану розкрита в WO-A-96/06842. У WO-A-99/01135 описується фармацевтична готова форма композиції, що включає гемісульфат елетриптану і кофеїн.

Звичайно мігрень поділяється на два типи, "мігрень з аурою" і "мігрень без аури". Аура являє собою комплекс осередкових неврологічних симптомів, який ініціює або супроводжує приступ.

Мігрень з аурою звичайно визначається як ідіопатичний, рецидивуючий розлад, що виявляється приступами неврологічних симптомів, що однозначно локалізуються в корі головного мозку або в стовбурному відділі мозку, що звичайно розвиваються поступово протягом 5-20 хв. і що тривають не менше 60 хв. Головний біль, нудота і/або світлобоязнь звичайно слідують за неврологічними симптомами аури безпосередньо або після вільного від симптомів інтервалу тривалістю менш 1 години. Мігреновий головний біль звичайно триває від 4 до 72 годин, але може бути повністю відсутнім.

Мігрень без аури звичайно визначається як ідіопатичний, рецидивуючий розлад у вигляді головного болю, що виявляється в приступах, які тривають від 4 до 72 годин. Типовими ознаками головного болю при мігрені є локалізація з одного боку, пульсуючий характер, помірна або виражена інтенсивність, посилення під впливом звичайної фізичної активності і зв'язок з нудотою, світлобоязню або звукобоязню.

У більшості пацієнтів мають місце виключно приступи мігрені без аури. Представляється також, що у пацієнтів, що мають часті приступи з аурою, бувають також приступи без аури. "Продромальні симптоми" можуть мати місце або за декілька годин, або за день-два до приступу мігрені (з аурою або без неї). Ці симптоми часто складаються із загальних ознак, таких як підвищена активність, знижена активність, депресія, пристрасть до певних харчових продуктів, повторне позіхання і подібні атипічні симптоми.

Рецидив мігрені класифікується як стан, окремий від самої мігрені, і може визначатися як повернення помірного або важкого мігренового головного болю в межах 24 годин від



моменту прийому першої дози лікарського препарату, від стану відсутності або незначного мігренового головного болю в межах 2 годин від прийому першої дози лікарського препарату.

Існує свідчення того, що хоч похідне триптану може забезпечувати ефективне полегшення мігренового головного болю, застосування такого похідного насправді приводить до стану рецидиву мігрени, що розвивається з швидкістю, яка характерна для конкретного похідного триптану, що застосовується. Дійсно, при застосуванні похідного триптану типова частота рецидиву мігрени на приступ мігрени складає порядку 30%.

Необхідно чітко розрізняти або лікування мігрени, призначене для лікування встановленого мігренового головного болю, або лікування рецидиву мігрени, тобто лікування рецидиву встановленого мігренового головного болю і запобігання рецидиву мігрени, тобто лікування пацієнта в передбаченні рецидиву мігренового головного болю для запобігання цьому рецидиву. Потрібно зазначити, що не всі пацієнти страждають визначеним вище рецидивом мігрени.

До теперішнього часу не було показано ніяких агоністів рецептору  $5HT_{1B/1D}$  для запобігання рецидиву мігрени, так і це просто неможливо передбачити для якої-небудь конкретної сполуки, навіть якщо вона раніше була показана для лікування мігрени. Насправді, в цей час жоден "триптан" не показаний для запобігання рецидиву мігрени. Причина непередбачуваного запобігання рецидиву мігрени полягає в тому, що етіологія рецидиву мігрени незрозуміла. Крім того, майже нічого не відомо про характеристики пацієнтів, в яких є тенденція відчувати рецидив мігрени або, альтернативно, про характеристики мігренових головних болів, рецидив яких вірогідний.

Публікація в *Cephalgia*, 14, 330-338 (1994) розкриває, що пероральний прийом суматриптану в дозі 100 мг в межах 2 годин усуває приблизно 60% приступів мігрени, але що в межах 24 годин головний біль може поновитися. Якщо через 2 години приймається ще одна таблетка суматриптану, це не підвищує первинну ефективність і ні запобігає, ні затримує рецидив мігрени. Однак введення додаткової таблетки суматриптану високо ефективно при лікуванні встановленого рецидиву мігрени. Крім того, публікація в *Neurology*, 45, 1505-1509 (1995) розкриває, що приблизно у 40% випадків приступів мігрени, успішно знятих підшкірним введенням суматриптану в дозі 6 мг, в межах 24 годин може статися рецидив мігрени. Однак пероральний прийом суматриптану в дозі 100 мг через 4 години після первинного підшкірного введення суматриптану в дозі 6 мг не запобігає рецидиву мігрени, але значно затримує час виникнення рецидиву мігрени.

На здивування в цей час було виявлено, що елетриптан може застосовуватися для запобігання рецидиву мігрени.

Відповідно, даний винахід відноситься до застосування елетриптану або його фармацевтично прийнятної солі або композиції для виробництва лікарського препарату для



запобігання рецидиву мігрені.

Крім того, даний винахід відноситься до способу запобігання рецидиву мігрені, що включає введення пацієнту ефективної кількості елетриптану або його фармацевтично прийнятної солі або композиції.

Фармацевтично прийнятні солі елетриптану включають його солі приєднання кислот або його солі основ.

Відповідні кислотноадитивні солі або солі приєднання кислот утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі, і їх прикладами є хлоргідрати, бромгідрати, йодгідрати, сульфати, бісульфати, нітрати, фосфати, гідрофосфати, ацетати, малеати, фумарати, лактати, тартрати, цитрати, глюконати, сукцинати, сахарати, бензоати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, пара-толуолсульфонати і памоати.

Відповідні солі основ утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі, і їх прикладами є солі натрію, калію, кальцію, магнію і цинку.

Огляд відповідних солей даний в публікації Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Переважними солями для застосування в даному винаході є солі: бромгідрат і сульфат, включаючи гемісульфат.

Об'єм даного винаходу включає також поліморфи, сольвати і мічені радіоактивними ізотопами похідні елетриптану або їх фармацевтично прийнятні солі.

Фармацевтично прийнятні сольвати елетриптану і його фармацевтично прийнятні солі включають його гідрати.

Фармацевтично прийнятну сіль елетриптану можна легко отримати змішуванням разом розчинів елетриптану і бажаної кислоти або основи з урахуванням доцільності. Сіль може осідати з розчину і збиратися за допомогою фільтрування або може виділятися за допомогою випаровування розчинника.

Елетриптан або його сіль може вводитися окремо, але звичайно вводиться в суміші з відповідним фармацевтичним наповнювачем або ексципієнтом, розчинником або носієм, вибраним з урахуванням передбачуваного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики.

Наприклад, елетриптан або його сіль може вводитися перорально або сублінгвально в формі таблеток, капсул, драже, еліксирів, розчинів або суспензій, які можуть містити ароматизуючі або фарбувальні агенти, для застосування з негайним і регульованим вивільненням.

Такі таблетки можуть містити наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, повторний кислий фосфорнокислий кальцій і гліцин, розпушувачі, такі як крохмаль, натрієва крокамелола і деякі комплексні силікати, і



грануляційні зв'язуючі, такі як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і камедь акації. Крім того, можуть включатися в склад змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, гліцерилбенгенат і тальк.

Тверді композиції аналогічного типу можуть також застосовуватися в якості наповнювачів в желатинових капсулах. Переважні наповнювачі в даному відношенні включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою. Для водних суспензій і/або елексірів елетриптан або його сіль можуть комбінуватися з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, фарбувальними речовинами або барвниками, з емульсифікуючимися і/або суспендуючимися агентами і з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь і гліцерин, і їх поєднаннями.

Елетриптан або його сіль можуть також ін'єкуватися парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньочеревно, під мозкові оболонки, в шлуночки головного мозку, внутрішньогрудинно, інтракраніально, внутрішньом'язово або підшкірно, або він може вводитися за допомогою інфузійних прийомів. Його краще усього застосовувати в формі стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад, достатню кількість солей або глюкози для того, щоб зробити розчин, ізотонічний з кров'ю. Якщо необхідно, водні розчини слід відповідним чином забуферити (переважно до рН від 3 до 9). Приготування в стерильних умовах відповідних парентеральних форм легко здійснюється за допомогою стандартних фармацевтичних прийомів, добре відомих фахівцям в даній області.

Для перорального і парентерального введення людям рівень добового дозування елетриптану або його солі звичайно складає від 0,1 до 4 мг/кг (у вигляді однієї або роздільних доз).

Так, таблетки або капсули елетриптану або його солі можуть містити від 5 до 240 мг, переважно від 5 до 100 мг, активної сполуки для введення в залежності від необхідності однократно або два і більше разів за якийсь час. Лікар в будь-якому випадку визначить дійсне дозування, яке буде найбільш відповідним для даного пацієнта, і це дозування буде варіювати в залежності від віку, маси тіла і реакцій конкретного пацієнта. Приведене вище дозування є ілюстративним для середнього випадку. Звичайно, можуть бути окремі випадки; коли виправдані інтервали більш високих або більш низьких дозувань, і вони знаходяться в межах об'єму даного винаходу.

Елетриптан або його сіль може також вводитися інтраназально або за допомогою інгаляції і зручно доставляється в формі сухого порошку з інгалятора або у вигляді аерозольного спрею з аерозольного контейнера або розпилювача із застосуванням відповідного газу-витискувача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134A [торгова марка ]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA [торгова марка]), двоокису вуглецю або



іншого відповідного газу. У випадку аерозолію під компресією одиничну дозу можна визначити за допомогою передбачення клапана для доставки дозованої кількості. Контейнер, що знаходиться під тиском або розпилювач може містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, з використанням суміші етанолу і газу-витискувача як розчинника, який може додатково містити мастильний засіб, наприклад, сорбітантриолеат. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для застосування в інгаляторі або порошковдувачі можуть містити порошкоподібну суміш елетриптану або його солі і відповідної порошкоподібної основи, такої як лактоза або крохмаль. Альтернативно, елетриптан або його сіль можуть вводитися інтраназально за допомогою доставки з не компресійного приладу або багатодозового пристрою насосного типу. Переважні готові форми композицій для інтраназального введення включають композиції, що містять елетриптан або його сіль і кофеїн або циклодекстрин.

Альтернативно, елетриптан або його сіль може вводитися в формі супозиторію або песарію (вагінального супозиторію) або може наноситися місцево в формі лосьйону, розчину, крему, мазі або порошку у вигляді присипки. Елетриптан або його сіль може також вводитися трансдермально з використанням шкіряного пластиру.

Для місцевого застосування на шкірі елетриптан або його сіль може формуватися у вигляді відповідної мазі, що містить активну сполуку, суспендоване або розчинене, наприклад, в суміші з одним або більш з наступних речовин: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксиетиленполіоксипропіленова сполука, емульгуючий віск і вода. Альтернативно, він може приготуватися в формі відповідного лосьйону або крему в суспендованому або розчиненому вигляді, наприклад, в суміші з одним або більш з наступних речовин: мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, цетиловий ефірний віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Переважні готові форми композицій елетриптану або його солей описані в WO-A-92/06973, WO-A-96/06842 і WO-A-99/01135. Особливо переважні композиції елетриптану або його солі для застосування при запобіганні рецидиву мігрені включають готові форми композицій подвійного, пролонгованого, регульованого, відстроченого або пульсуючого вивільнення.

Дозовані форми пролонгованого вивільнення призначені для вивільнення елетриптану в шлунково-кишковий тракт пацієнта протягом тривалого періоду часу після введення дозованої форми пацієнту.

Відповідні дозовані лікарські форми включають:

(а) лікарські форми, в яких елетриптан або його фармацевтично прийнятна сіль взятий в



матрицю, з якої він вивільняється шляхом дифузії або ерозії,

(b) лікарські форми, в яких елетриптан або його фармацевтично прийнятна сіль присутній в або на тій, що складається з множини часток серцевині, яка покрита мембраною, регулюючою швидкість вивільнення,

(c) лікарські форми, в яких елетриптан або його фармацевтично прийнятна сіль присутній в дозованій формі, що містить покриття, непроникне для лікарського засобу, в якій вивільнення відбувається через просвердлені отвори,

(d) лікарські форми, в яких елетриптан або його фармацевтично прийнятна сіль вивільняється через напівпроникну мембрану, забезпечуючи можливість дифузії засобу через мембрану або через заповнені рідиною пори в мембрані, і

(e) лікарські форми, в яких елетриптан присутній у вигляді іонообмінного комплексу, який ефективно функціонує як "сольова" форма регульованого вивільнення активної сполуки (наприклад, за допомогою застосування відповідної аніонообмінної смоли, такої як натрійполістиролсульфонат).

Фахівцеві очевидно зрозуміло, що деякі з вказаних вище засобів досягнення пролонгованого вивільнення можуть комбінуватися, наприклад, матриця, що містить активну сполуку, може бути виготовлена в формі безлічі макрочасток і/або покрита непроникним покриттям, забезпеченим отворами.

Композиції з пульсуючим вивільненням призначені для вивільнення активної сполуки імпульсами протягом тривалого періоду часу після ведення дозованої форми пацієнту. Потім вивільнення може відбуватися в формі безпосереднього або пролонгованого вивільнення. Відстрочка вивільнення може досягатися за допомогою вивільнення препарату в певних точках шлунково-кишкового тракту або за допомогою вивільнення препарату після закінчення заданого проміжку часу. Композиції з пульсуючим вивільненням можуть бути в формі таблеток або в формі безлічі макрочасток або поєднання обох форм.

Відповідні дозовані форми включають:

(a) форми з вивільненням, що ініціюється осмотичним потенціалом (див., наприклад, патент США № 3952741),

(b) двошарові таблетки, покриті пресуванням (див., наприклад, патент США № 5464633),

(з) капсули, що містять заглушку, яка піддається ерозії (див., наприклад, патент США № 5474784),

(d) пілюлі, що вивільняють активну сполуку в сигмоподібній кишці (див., наприклад, посилання в патенті США № 5112621), і

(e) готові форми композицій, покриті або утримуючі залежні від рН полімери, включаючи шелак, похідні фталату, похідні поліакрилової кислоти і співполімери кротонової



кислоти.

Композиції подвійного вивільнення можуть поєднувати активну сполуку в формі, що негайно вивільняється з додатковою активною сполукою в пролонгованій формі, що вивільняється. Наприклад, двошарова таблетка може бути утворена одним шаром, що містить елетриптан в формі негайного вивільнення, і іншим шаром, що містить елетриптан, залитий в матрицю, з якої він вивільняється шляхом дифузії або ерозії. Композиції подвійного вивільнення можуть також поєднувати активну сполуку в формі негайного вивільнення з додатковою активною сполукою в формі пульсуючого вивільнення. Наприклад, капсула, що містить заглушку, яка піддається ерозії, може спочатку вивільняти активну сполуку, а через заданий період часу може доставлятися інша частина активної сполуки в формі негайного або пролонгованого вивільнення.

Переважні види подвійного вивільнення препарату включають:

- (a) негайне вивільнення з подальшим регульованим вивільненням,
- (b) негайне вивільнення з подальшим вивільненням нульового порядку,
- (c) негайне вивільнення з подальшим вивільненням в сигмоподібній кишці, і
- (d) подвійне пульсуюче вивільнення.

Готові форми композицій відстроченого вивільнення призначені для вивільнення активної сполуки через заданий проміжок часу після введення. Вивільнення з композицій відстроченого вивільнення може здійснюватися в формі негайного вивільнення або пролонгованого вивільнення.

Композиції регульованого вивільнення передбачають регулювання з точки зору швидкості вивільнення або часу вивільнення активної сполуки або обох параметрів і включають готові форми пролонгованого, пульсуючого, подвійного і відстроченого вивільнення.

На здивування, в цей час було виявлено, що агоніст рецептора  $5HT_{1B/1D}$  і його фармацевтично прийнятна сіль в формі композиції подвійного, пролонгованого, відстроченого, регульованого або пульсуючого вивільнення запобігає рецидиву мігрені.

Додаткові приклади агоністів рецептора  $5HT_{1B/1D}$ , які можуть використовуватися, включають суматриптан, наратриптан, ризатриптан, золмітриптан, алмотриптан і фроватриптан.

Готові форми подвійного, пролонгованого, відстроченого, регульованого або пульсуючого вивільнення, які можуть застосовуватися, є такими ж, як описані вище для елетриптану.

Відповідно, даний винахід додатково надає:

- a) фармацевтичну композицію подвійного, пролонгованого, відстроченого,



регульованого або пульсуючого вивільнення для запобігання рецидиву мігрені, що включає агоніст рецептора  $5HT_{1B/1D}$  або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій;

б) застосування агоніста рецептора  $5HT_{1B/1D}$  або його фармацевтично прийнятної солі або композиції для виробництва фармацевтичної композиції подвійного, пролонгованого, регульованого або пульсуючого вивільнення для запобігання рецидиву мігрені; і

с) спосіб запобігання рецидиву мігрені, що включає введення пацієнту ефективної кількості фармацевтичної композиції подвійного, пролонгованого, регульованого або пульсуючого вивільнення, яка містить агоніст рецептора  $5HT_{1B/1D}$  або його фармацевтично прийнятну сіль.

#### Фармакологічні дані

Пацієнтам, що відчувають гострий приступ мігрені, перорально давали або 40, або 80 мг елетриптану (в формі бромгідратної солі) у вигляді таблетки. Всім пацієнтам, які відчули полегшення мігрені в межах 2 годин після введення першої дози, або давали ще одну дозу елетриптану (таку ж по активності як первинна доза) (в формі бромгідрата), або плацебо як можна ближче до 8 годин після введення первинної дози, якщо рецидив мігрені відбувався в межах 8 годин після введення первинної дози, або якщо рецидив мігрені не виникав.

Вказану вище процедуру повторювали, якщо пацієнт відчував ще один гострий приступ мігрені, щонайменше, через 48 годин після першого приступу.

Результати, отримані при дослідженні міри рецидиву мігрені (RR) після першого і другого приступів мігрені, представлені нижче в таблиці.

Таблиця

Послідовність введення	40 мг - плацебо	40 мг-40 мг	80 мг - плацебо	80 мг-80 мг
Перший приступ RR %	16,6	7,0	12,5	6,2
Другий приступ RR %	10,2	3,3	11,2	6,1

Дані, представлені в таблиці, показують, що елетриптан запобігає рецидиву мігрені, оскільки при введенні другої дози елетриптану після успішного лікування первинного мігреневого головного болю, кількість пацієнтів, що відчувають рецидив мігреневого головного болю, меншав, щонайменше, наполовину в порівнянні з плацебо.

