

Споріднені заявки

По даній заявці вимагається пріоритет згідно з U.S.C. §119 по U.S.S.N. 61/156129, поданої 27 лютого 2009 року.

Рівень техніки

Мігрень широко поширена і можуть значним чином впливати на здоров'я і якість життя індивідуума. Тільки у США 18 % жінок і 6 % чоловіків описують наявність щонайменше одного епізоду мігрень за останній рік (Silberstein, "Migraine". Lancet 2004; 363:381-391). Мігрень також можуть мати економічний вплив внаслідок медичних витрат і зниженої або втраченої ефективності роботи. Мігрень, як правило, вражають молодих дорослих людей, основну групу працюючих людей. Непередбачувана або періодична природа мігрень може призводити до тимчасової втрати продуктивності роботи або тривалої непрацездатності, не кажучи про перешкоджання звичайній активності індивідуума.

Мігрень, як правило, призводить до певного типу судинного головного болю, який характеризується болем у голові від помірного до інтенсивного, що часто описується людьми, які страждають на нього, як пульсуючий або стукаючий, який триває аж до 4-72 годин при відсутності лікування. Біль при мігрень часто локалізується з одного боку голови (тобто односторонній), хоча біль може бути і з обох боків голови (тобто двостороннім). Головні болі при мігрень також супроводжуються щонайменше одним або декількома симптомами, які включають надзвичайну чутливість до стимулів (наприклад, до світла і звуку), шлунково-кишкovej розлади і зорові порушення або ауру.

Внаслідок того, що події, які призводять до мігрень, все ще не достатньо зрозумілі, попередження і уникнення виникненню типово не є ефективними при контролі мігрень. Частіше за все, люди, які страждають на мігрень, покладаються на симптоматичний контроль або abortивні способи лікування для пом'якшення головних болів у індивідуума. Незважаючи на досягнення, які продовжуються у лікуванні мігрень, більшість існуючих способів лікування діють повільно, мають обмежену ефективність або мають небажані побічні ефекти.

Суматриптан і інші триптанові молекули є стандартом лікування приступів мігрень. Суматриптан являє собою агоніст рецепторів серотоніну (5-HT<sub>1B/1D</sub>), який спричиняє звуження краніальних кровоносних судин. Суматриптан широко призначають у США і по всьому світу як засіб для лікування гострих головних болів при мігрень у дорослих з аурую або без неї. Суматриптану сукцинат випускається на ринок комерційно як Imitrex® у формах таблеток, спрею для носа або ін'єкційних дозованих формах. Doenicke et al., Lancet, 1988, Vol. 1, 1309-11; і Feniuk&Humphrey, Drug Development Research, 1992, 26, 235-40. Інші триптани, що випускаються на ринок, які діють як агоністи рецепторів 5-HT<sub>1B/1D</sub>, включають ризатриптан, елетриптан, золмітриптан, наратриптан, алмотриптан і фроватриптан.

Описано, що триптани мають декілька недоліків, включаючи рецидив мігрень. Зокрема, було виявлено, що мігрень у пацієнтів, яких лікували суматриптаном, часто повторно виникає у межах 8 або 24 годин після початкового лікування. Для подолання цієї проблеми Plachetka et al., у патенті США №6060499, запропонували комбінування суматриптану з NSAID тривалої дії, таким як напроксен натрій. Згідно з Plachetka, "додавання NSAID тривалої дії до агоніста 5-HT продовжує період ефективної дії проти мігрень і перешкоджає виникненню рецидиву головного болю (або "рикошетних мігрень"), незалежно від його причини". Див. також Smith et al., HEADACHE 2005;45:983-91; і патент США No. 6384034, виданий Simitchieva et al. (у якому запропонована комбінація суматриптану або ризатриптану і селективного інгібітору COX-2, такого як рофекоксиб або целекоксиб).

Триптани також можуть мати недолік повільного фармакокінетичного профілю і, отже, уповільненого терапевтичного ефекту. У здорових дорослих для досягнення максимальної концентрації у плазмі потрібно в середньому 2,0 години після введення суматриптану. Під час приступу мігрень, всмоктування ще більш сповільнюється, і максимальні концентрації у крові не досягаються раніше ніж через 2,5 години після введення. Дивіться інформацію про призначення таблеток Imitrex®. Дослідники передбачили, що цей збільшений час всмоктування викликається сповільненням шлунково-кишкового тракту, однак не існує певного терапевтичного втручання, оснований на такій уповільненій рухливості шлунково-кишкового тракту. Див. De Ponti et al., FUNCT NEUROL. 2000; 15 Suppl 3:43-9.

Для подолання цієї уповільненої дії Maichle et al. (WO2007/127207) запропонували комбінувати триптан з диклофенаком у спеціально виготовленій дозованій формі, яка прискорює всмоктування диклофенаку у шлунково-кишковому тракті. Вважається, що комбінація забезпечує швидке полегшення за допомогою диклофенаку вже через 15 хвилин, до того, як почне діяти триптан. Хоч дозована форма має деяку застосовність, вона не вирішує проблему всмоктування триптану, і уповільненого терапевтичного ефекту, який досягається триптаном.

Таким чином, завданням даного винаходу є збільшення швидкості всмоктування триптанів і інших лікарських засобів проти мігрень при пероральному введенні. Іншим завданням є збільшення швидкості всмоктування триптанів і інших лікарських засобів проти мігрень при пероральному введенні під час приступу мігрень.

Іншим завданням є лікування симптомів, асоційованих з мігренню, з використанням комбінованого режиму лікарських засобів, для забезпечення полегшення, більшого, ніж досягається при використанні триптану або іншого лікарського засобу проти мігрени окремо.

Таким чином, іншим завданням є надання комбінованого режиму лікарських засобів, який лікує один або декілька симптомів, часто асоційованих з мігренню, швидше ніж триптан або інший лікарський засіб проти мігрени окремо, де вказані симптоми вибрані з нудоти, світлобоязні, фонофобії, болю і рикошетного головного болю.

У іншому варіанті здійснення комбінований режим лікарських засобів лікує один або декілька симптомів, часто асоційованих з мігренню, краще ніж триптан або інший лікарський засіб проти мігрени окремо, де вказані симптоми вибрані з нудоти, світлобоязні, фонофобії, болю і рикошетного головного болю.

Суть винаходу

Даний винахід стосується способу лікування індивідуума, який має мігрень, або попередження мігрени у індивідуума, який має мігрени в анамнезі або має ризик розвитку мігрени, шляхом спільного введення міметика греліну за даним винаходом і лікарського засобу проти мігрени, і тим самим збільшення швидкості всмоктування і/або досягнення терапевтичного ефекту лікарського засобу проти мігрени. Таким чином, в одному варіанті здійснення винахід стосується способу збільшення швидкості всмоктування (або швидкості досягнення терапевтичного ефекту) другої молекули, вибраної з агоністів рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідних триптаніну, похідних ерголіну, нестероїдних протизапальних лікарських засобів і анальгетиків, що включає введення індивідууму, який має мігрень, ефективної кількості міметика греліну і другої молекули.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування індивідуума, який має мігрень, що включає введення індивідууму ефективної кількості міметика греліну і другої молекули, вибраної з агоністів рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідних триптаніну, похідних ерголіну, нестероїдних протизапальних лікарських засобів і анальгетиків.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується лікування і збільшення швидкості всмоктування і/або ефективності, у пацієнтів, які страждають на ускладнення або симптоми мігрени. Таким чином, у іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування одного або декількох ускладнень або симптомів мігрени, і/або збільшення швидкості всмоктування або терапевтичного ефекту у пацієнта, який страждає на такі ускладнення або симптоми, де вказані ускладнення або симптоми вибрані з шлункового стазу, нудоти, блювання, світлобоязні і фонофобії, що включає введення індивідууму, який страждає на один або декілька із вказаних ускладнень або симптомів, ефективної кількості міметика греліну за даним винаходом і другої молекули, вибраної з агоністів рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідних триптаніну, похідних ерголіну, нестероїдних протизапальних лікарських засобів і анальгетиків.

Крім того, даний винахід стосується способу лікування шлунково-кишкового розладу і інших станів, викликаних мігренню. Шлунково-кишковий розлад включає один або декілька з симптомів шлункового стазу, блювання, нудоти або зригування. Спосіб залучає введення індивідууму, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості міметика греліну за даним винаходом і щонайменше одного додаткового лікарського засобу, наприклад, агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаніну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального засобу, анальгетику або будь-якої їх комбінації.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій для лікування мігрени, які включають міметики греліну за винаходом і щонайменше один: з агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаніну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального лікарського засобу, анальгетику або будь-якої їх комбінації.

Представлені вище і інші завдання, ознаки і переваги винаходу стануть зрозумілими з представленого нижче більш докладного опису переважних варіантів здійснення винаходу.

Докладний опис винаходу

Даний винахід може бути більш зрозумілим за допомогою представленого нижче докладного опису переважних варіантів здійснення винаходу і прикладів, включених у нього.

Визначення

Як використовують в описі і формулі винаходу, форми однини включають множину, якщо контекст явно не вказує на інше. Наприклад, термін "фармацевтичний ексципієнт" може належати до одного або декількох фармацевтичних ексципієнтів для застосування в описаних у даній заявці складах і способах.

Коли для лікарського засобу і його солі наведені дози, зрозуміло, що обчислена доза основана на молекулярній масі основного лікарського засобу, не включаючи масу сольової частини, якщо у цьому документі не вказане інше. Таким чином, маса гідрохлоридної частини аномореліну гідрохлориду виключається з обчислення.

Коли діапазони наведені шляхом вказівки нижньої межі діапазону окремо від верхньої межі діапазону, зрозуміло, що діапазон може бути визначений шляхом вибіркового комбінування будь-якого

з варіантів нижньої межі з будь-яким із варіантів верхньої межі, який є математично можливим.

Як використовують у даному документі, термін "приблизно" компенсує варіювання, допустиме для фармацевтичної промисловості і властиве фармацевтичним продуктам, таке як відмінності у дозуванні продукту внаслідок варіювання при виробництві і деградації продукту, який індукується часом. Термін дозволяє будь-яке варіювання, яке на практиці фармацевтичних засобів дозволяє оцінюваному продукту вважатися біоеквівалентним вказаному дозуванню.

"Індивідуум", як використовують у даному документі, стосується тварин, таких як ссавці, включаючи, але не обмежуючись ними, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, свиней, собак, кішок, кроликів, морських свинок, щурів, мишей або інших видів бичачих, овечих, кінних, собачих, котячих, гризунів або мишачих. У переважному варіанті здійснення ссавцем є людина.

Як використовують у даному документі, терміни "проведення лікування" і "лікування" стосується зменшення, зниження, придушення, ослаблення, скорочення, зупинки, стабілізації або запобігання розвитку, прогресуванню або стану захворювання або порушення. У контексті винаходу способи, фармацевтичні композиції і набори за винаходом можна використовувати для зниження або усунення мігрени або симптомів мігрени, наприклад, головного болю, шлунково-кишкового розладу, чутливості до стимулів, у індивідуума.

Як використовують у даному документі, терміни "попереджати" і "попередження" стосується зниження частоти виникнення порушення або зниження ризику виникнення порушення або асоційованих з ним симптомів у індивідуума. У контексті винаходу способи і композиції за винаходом можна використовувати для попередження мігрени або симптомів, асоційованих з мігреною у індивідуума. Попередження може бути повним, наприклад, повна відсутність мігрени і/або її симптомів. Попередження також може бути частковим, так щоб імовірність виникнення мігрени була меншою, ніж у індивідуума, у якого не застосовували даний винахід.

#### Обговорення

Даний винахід стосується способу лікування індивідуума, який має мігрень (наприклад, звичайні мігрени або класичні мігрени). Також даний винахід стосується способу попередження мігрени у індивідуума, що має мігрени в анамнезі або який має ризик виникнення мігрени. Способи залучають спільне введення індивідууму, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості міметика греліну за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового лікарського засобу, наприклад, агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаміну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального засобу, анальгетику або будь-якої їх комбінації. Додатковий лікарський засіб, наприклад, агоніст рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідне триптаміну, похідне ерголіну, нестероїдний протизапальний лікарський засіб або анальгетик, можна вводити як їх фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват.

Крім того, даний винахід стосується способу лікування шлунково-кишкового розладу і інших станів, які викликаються мігреною. Шлунково-кишковий розлад включає один або декілька симптомів, вибраних з шлункового стазу, блювання, нудоти або зригування. Спосіб залучає введення індивідууму, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості міметика греліну і щонайменше одного додаткового лікарського засобу, наприклад, агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаміну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального засобу, анальгетику або будь-якої їх комбінації. Міметик греліну і агоніст рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідне триптаміну, похідне ерголіну, нестероїдний протизапальний засіб або анальгетик можна вводити як їх фармацевтично прийнятні солі, гідратів або сольватів.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій для лікування мігреною, які містять міметики греліну за винаходом і щонайменше один: з агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаміну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального лікарського засобу, анальгетику або будь-якої з комбінації. Фармацевтичні композиції, крім того, можуть містити один або декілька: з седативного засобу, судинозвужувального засобу або кофеїну. Хоча їх переважно вводять спільно як єдину фармацевтичну композицію, міметики греліну і щонайменше один: з агоніста рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>, похідного триптаміну, похідного ерголіну, нестероїдного протизапального засобу, анальгетику або будь-якої їх комбінації, можна спільно вводити як окремі композиції.

#### Мігрень

Як використовують у даному документі, термін "мігрень" стосується неврологічного порушення, яке характеризується головним болем або головним болем типу мігрени і супутніми симптомами. Однак термін "мігрень" також може описувати неврологічне порушення, яке охоплює такі симптоми без головного болю, наприклад, мігрень без головного болю і абдомінальну мігрень. Додаткові типи головного болю, включені в об'єм винаходу і названі у даному документі мігреною, включають спонтанні мігрени, зорово-індуковані мігрени, мігрени з періодами між приступами, дитячі періодичні симптоми, ретинальну мігрень і можливі мігрени.

Мігрень, як правило, призводить до конкретного типу судинного головного болю, який характеризується болем у голові від помірного до інтенсивного, що часто описується людьми, які

страждають на нього як пульсуючий або стукаючий, який триває аж до 4-72 годин при відсутності лікування. Біль при мігрені часто локалізується з одного боку голови (тобто односторонній), хоча біль може бути і з обох боків голови (тобто двостороннім). Головні болі при мігренях також супроводжуються щонайменше одним або декількома симптомами, які включають надзвичайну чутливість до стимулів (наприклад, до світла і звуку), шлунково-кишкові розлади і зорові порушення або ауру.

Двома найбільш поширеними типами мігрені є "звичайна мігрень" і "класична мігрень". Звичайні мігрені переносять приблизно дві третини людей, які страждають. Класичні мігрені, згідно з оцінками, виникають приблизно у від однієї п'ятої до однієї третини людей, які страждають на мігрень. Основна відмінність між двома типами мігрені полягає у виникненні неврологічного явища, яке передуює або супроводжує класичну мігрень, або "аури". Аура за своєю природою може бути зоровою, сенсорною або моторною. Зорова аура являє собою найбільш поширений з переносних типів аури, при якій індивідуум може бачити спалахи світла або ламані лінії, або може тимчасово втрачати зір. Симптоми класичних мігрень також можуть включати ускладнення мови, слабкість в руках або ногах, поколювання на обличчі або руках і сплутаність свідомості. Способи, фармацевтичні композиції і набори за винаходом можна використовувати для лікування або попередження типів мігрень або симптомів таких мігрень, описаного у даному документі. Деякі, які страждають на мігрень здатні передбачати виникнення приступу мігрені, оскільки йому передуює зорова аура. Передбачається попередження мігрень, яким передуює зорова аура.

Також поширеними симптомами мігрені є нудота і/або блювання. Шлунково-кишковий розлад не тільки викликає дискомфорт, але порушена рухливість шлунково-кишкового тракту може також перешкоджати пероральному введенню внаслідок нудоти і/або блювання. Крім того, шлунковий стаз може знижувати ефективність лікарських засобів, що вводяться перорально шляхом сповільнення їх транспорту до кишечника, де вони всмоктуються. Також винахід стосується пом'якшення симптомів або станів шлунково-кишкового розладу, включаючи, але не обмежуючись ними, шлунковий стаз, нудоту, блювоту або будь-які їх комбінації.

Також способи за даним винаходом передбачають поліпшене лікування інших симптомів і ускладнень мігрені, таких як світлобоязнь і фонофобія. Таким чином, комбінацію лікарських засобів можна застосовувати для лікування різних симптомів і станів, асоційованих з мігренню, в більшій мірі, ніж кожен з лікарських засобів окремо. Таким чином, способи за даним винаходом можна визначити як: спосіб лікування одного або декількох симптомів або ускладнень мігрені, вибраних з головного болю, шлункового стазу, нудоти, блювання, світлобоязні або фонофобії, що включає введення комбінації за даним винаходом пацієнту, який потребує цього, окремо або в комбінації.

Таким чином, в різних варіантах здійснення винахід застосовують для лікування, на індивідуальній основі, мігрені, головного болю, шлункового стазу, нудоти, блювання, світлобоязні або фонофобії, або будь-якої їх комбінації, включаючи:

- Мігрень+шлунковий стаз
- Мігрень+головний біль+нудота+світлобоязнь+фонофобія
- Головний біль+нудота+світлобоязнь+фонофобія
- Головний біль+нудота+світлобоязнь
- Головний біль+нудота+фонофобія
- Головний біль+нудота
- Головний біль+світлобоязнь
- Головний біль+фонофобія

Асоційовані з гастропарезом порушення

Гастропарез, або шлунковий стаз, являє собою порушення, яке знаходиться в уповільненій евакуації зі шлунку за відсутності механічної обструкції. Він клінічно виявляється рядом, в основному неспецифічних симптомів, таких як швидке насичення, здуття, нудота, анорексія, блювання, біль у животі і зниження маси тіла.

Гастропарез стає зростаючою проблемою, коли він ускладнює лікування іншого захворювання, порушення або стану. Одним прикладом ускладнень, які викликаються гастропарезом, є знижена ефективність лікарських засобів, що вводяться перорально. Коли рухливість шлунку уповільнена, швидкість всмоктування лікарських засобів, що вводяться перорально у кишечнику також знижується, створюючи ускладнення для лікування цих захворювань, порушень і станів.

Ряд захворювань, порушень і станів у індивідуумів характеризується гастропарезом, наприклад, у індивідуумів, які мають діабет, склеродермію, наприклад, склеродермію шлунку; психіатричні захворювання, наприклад, депресію і розлади харчування (анорексію, булімію); шлункове рефлексне захворювання; атрофічний гастрит; злоякісну пухлину; ендокринні і метаболічні порушення, наприклад, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз і гіперпаратиреоз; порушення сечового міхура; пост-холіцистектомічний стан; цироз і портальну гіпертензію. Гастропарез також асоційований з вживанням алкоголю, курінням і вживанням марихуани.

Таким чином, даний винахід стосується способів і композицій для лікування індивідуумів, які мають

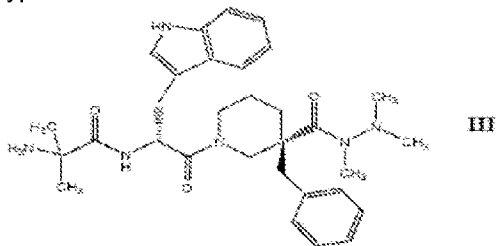
захворювання, стани і порушення, які призводять до гастропарезу. Як описано у даному документі, винахід стосується міметиків греліну і способів спільного введення цих міметиків греліну для збільшення рухливості шлунку, тим самим забезпечуючи збільшену швидкість всмоктування лікарського засобу, що спільно вводиться.

Підсилювачі секреції гормонів росту/міметики греліну

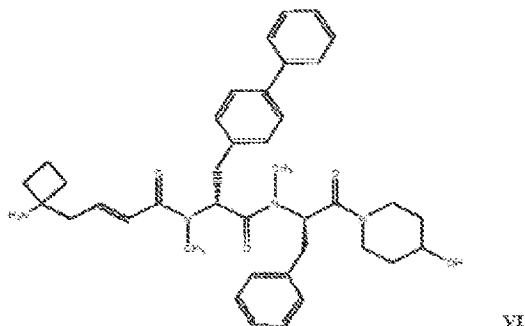
Як використовують у даному документі, "міметик греліну" за даним винаходом стосується речовини (наприклад, молекули, сполуки), яка стимулює (індукує або посилює) щонайменше одну функцію, характерну для рецептора греліну (рецептор GRLN, також званий рецептором, який посилює секрецію гормону росту (рецептор GHS-R<sub>1a</sub>) Ілюстративними міметиками греліну є агоністи греліну, такі як підсилювачі секреції гормону росту. В одному варіанті здійснення сполука міметика греліну або агоніст греліну зв'язується з рецептором GHS-R<sub>1a</sub> або рецептором греліну (тобто, являє собою грелін або агоніст рецептору GHS) і індукує секрецію гормону росту. Сполука, яка має активність агоніста рецептору GHS (наприклад, агоніста рецептору GHS або рецептору греліну) можна ідентифікувати і його активність можна оцінювати будь-яким придатним способом. Наприклад, афінність зв'язування агоніста рецептору GHS з рецептором GHS можна визначати з використанням аналізів зв'язування рецепторів, і стимуляцію гормону росту можна оцінювати, як описано у патенті США №6919315, включеному у цей документ як посилання.

Рецептори греліну і рецептори GHS експресуються у гіпоталамусі, гіпофізі і підшлунковій залозі, серед інших тканин. Активація цих рецепторів у гіпофізі індукує секрецію гормону росту. У доповнення до індукції секреції гормону росту, недавні дослідження показали, що підсилювачі секреції гормону росту і міметики греліну можуть збільшувати апетит і масу тіла. Також відомо, що у типових дозах міметики греліну індукують секрецію IGF-1. Ілюстративні сполуки міметиків греліну являють собою сполуки, описані у патентах США №6303620, 6576648, 5977178, 6566337, 6083908, 6274584 і 6919315 і 5767085, повний зміст всіх із яких включений у цей документ як посилання.

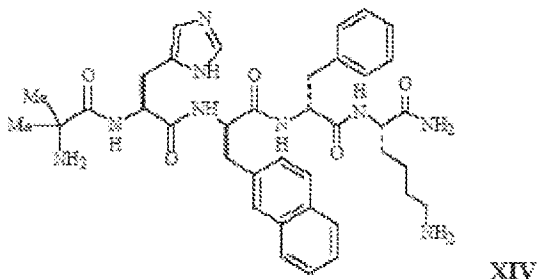
Ілюстративні міметики греліну вибирають з анамореліну, іпамореліну або сполуки 1141, як визначено у даному документі, або їх фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату. Анаморелін хімічно описують як 3-піперидинкарбонову кислоту, 1-(2-метилаланін-D-триптофіл)-3-(фенілметил)триметилгідрозид, (3R)- або (3S)-1-[(2R)-2-[(2-аміно-2-метилпропанол)аміно]-3-(індол-3-іл)пропанол]-3-бензил-N, N',N'-триметилпіперидин-3-карбогідрозид, і йому відповідає наступна хімічна структура:



Сполуку 1141 хімічно описують як (2E)-4-(1-аміноциклобутил)бут-2-енової кислоти N-((1R)-1-[N-((1R)-1-бензил-2-(4-гідроксіпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-N-метилкарбамоїл]-2-(біфеніл-4-іл)етил)-N-метиламід, і йому відповідає наступна хімічна структура:



Іпаморелін хімічно визначають як  $\alpha$ -метилаланін-L-гістидин-D- $\beta$ -(2-нафтил)-аланін-D-феніланалін-L-лізінамід або H-Aib-His- $\beta$ -(2-нафтил)-D-Ala-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>, і він має наступну хімічну структуру:



#### Агоністи рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>

Як використовують у даному документі, "агоніст рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub>" стосується лікарського засобу, який активує рецептори серотоніну 5-HT<sub>1B</sub> і 5-HT<sub>1D</sub>. Такі сполуки імітують ефект нейротрансмітера серотоніну і було показано, що вони є ефективними відносно лікування мігрень і симптомів мігрень. Без зв'язку з якою-небудь конкретною теорією, такі агоністи діють, пом'якшуючи мігрень шляхом активації рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B</sub> і 5-HT<sub>1D</sub> у кровоносних судинах черепа (спричиняючи їх звуження), а потім інгібуючи вивільнення прозапального нейропептиду. Ці лікарські засоби також можуть бути ефективними, оскільки вони діють на рецептори серотоніну у нервових закінченнях, а також у кровоносних судинах. Ілюстративні агоністи рецепторів серотоніну 5-HT<sub>1B/1D</sub> для застосування з винаходом включають, але не обмежуються ними, триптани і деякі похідні ерголіну, наприклад, ерготамін.

#### Похідні триптаміну

Як використовують у даному документі, терміни "похідне триптаміну" або "триптан" стосуються лікарського засобу, який отриманий з моноамінового алкалоїду (тобто триптаміну), який містить структуру індольного кільця і хімічно схожий з амінокислотою триптофаном. Триптані виявляють у слідових кількостях у головному мозку ссавців і вважають, що він відіграє роль нейромодулятора або нейротрансмітера. Похідні триптаміну включають біологічно активні сполуки, такі як нейротрансмітери і галюциногени.

Триптани включають, але не обмежуються ними, суматриптан, або 1-[3-(2-диметиламіноетил)-1H-індол-5-іл]-N-метилметансульфонамід; ризатриптан або N, N-диметил-2-[5-(1,2,4-триазол-1-ілметил)-1H-індол-3-іл]етанамін; наратриптан або N-метил-2-[3-(1-метил-4-піперидил)-1H-індол-5-іл]-етансульфонамід; золмітриптан або (4S)-4-[[3-(2-диметиламіноетил)-1H-індол-5-іл]метил]-1,3-оксазоліден-2-он; елетриптан або 3-[[((2R)-1-метилпіролідін-2-іл)метил]-5-(2-фенілсульфонілетил)-1H-індол]; алмотриптан або N, N-диметил-2-[5-(піролідін-1-ілсульфонілметил)-1H-індол-3-іл]етанамін; і фловатриптан або 6-метиламіно-6,7,8,9-тетрагідро-5H-карбазол-3-карбоксамід. Без зв'язку з якою-небудь конкретною теорією, дію триптанів приписують їх зв'язуванню з рецепторами серотоніну 5-HT<sub>1B</sub> і 5-HT<sub>1D</sub> у кровоносних судинах черепа (яка спричиняє їх звуження) і подальшому інгубуванню вивільнення прозапального нейропептиду. Дані, які існують вказують на те, що ці лікарські засоби є ефективними, оскільки вони діють на рецептори серотоніну у нервових закінченнях, а також на кровоносні судини. Ілюстративні триптани для застосування з винаходом включають, але не обмежуються ними, суматриптан, ризатриптан, наратриптан, золмітриптан, елетриптан, алмотриптан і фловатриптан.

Переважаюча доза суматриптану при пероральному введенні варіює від приблизно 25 до приблизно 200 мг, від приблизно 2 до приблизно 8 мг або 4 мг при введенні парентерально (зокрема підшкірно) і від 5 до 20 мг при введенні інтраназально. Додаткові діапазони дозування являють собою, для елетриптану 10-60 або 20-40; для ризатриптану від 2,5 до 20 або від 5 до 10; для золмітриптану від 1,5 до 7,5 або від 2,5 до 5,0 мг; для наратриптану від 0,5 до 5,0 або від 1,0 до 2,5 мг; для алмотриптану від 2,5 до 15,0 або від 6,25 до 12,5 мг; і для фловатриптану від 1,0 до 5,0 мг.

#### Похідні ерголіну

Як використовують у даному документі термін "похідне ерголіну" стосується лікарського засобу, що отримано з ерголінових алкалоїдів, які зустрічаються у грибах і рослинах. Похідні ерголіну використовують для лікування мігрень (іноді в комбінації з кофеїном) і клінічно як агоніста 5-HT<sub>1</sub> для звуження судин. Похідні ерголіну є токсичними при високій дозі і деякі з них мають психоделічні і галюциногенні ефекти, однак у низькій дозі і/або при застосуванні, яке контролюється похідні ерголіну можна застосовувати для лікування мігрень.

Похідні ерголіну включають, але не обмежуються ними, лізергінові кислоти (наприклад, ергін, ергометрин, метилергометрин, метисергид і лізергид); ергопептини (наприклад, ерготамін, ергокрістин, ергокорнін, ергокриптин, бромкриптин і ерговалін); клавіни (наприклад, агроклавін, елімоклавін і лізергол); перголід і лізурид. Ілюстративні похідні ерголіну, придатні для застосування з винаходом, включають, але не обмежуються ними, ерготамін, ергін, ергометрин, метилергометрин, метисергид, лізергид, ергокрістин, ергокорнін, ергокриптин, бромкриптин, ерговалін, ергокрістин, ергокорнін,

ергокриптин, бромкриптин, ерговалін, агроклавін, елімоклавін, лізергол, перголід і лізурид.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби і анальгетики

Як використовують у даному документі, "анальгетик" належить до будь-якого представника різноманітної групи лікарських засобів, які використовуються для пом'якшення болю. Анальгетичні лікарські засоби діють різними шляхами на периферичну і центральну нервову систему. Анальгетичні лікарські засоби включають ацетамінофен, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), такі як саліцилати, 2-арилпропіонові кислоти і селективні інгібітори COX-2, наркотичні лікарські засоби, такі як морфін, синтетичні лікарські засоби з наркотичними властивостями, такі як трамадол і різні інші. Ілюстративні анальгетики для застосування з винаходом включають, але не обмежуються ними, ацетамінофен, і нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Ацетамінофен і деякі NSAID, як правило, є недорогими і широко доступні без рецепту.

Як використовують у даному документі, "нестероїдний протизапальний лікарський засіб" або "NSAID", належить до лікарського засобу з анальгетичними, жарознижуючими і протизапальними ефектами, тобто, здатного зменшувати біль, лихоманку і запалення. Термін "нестероїдний" використовують для того, щоб відрізнити ці лікарські засоби від стероїдів, які мають схожу протизапальну дію, однак також мають широкий діапазон інших ефектів. Як анальгетики NSAID є незвичайними в тому, що вони є ненаркотичними.

NSAID включають, але не обмежуються ними, саліцилати (наприклад, аспірин, амоксиприн, бенорилат, холін-саліцилат магнію, дифлунізал, фаїсламін, метилсаліцилат, саліцилат магнію і саліцилсаліцилат (салсалат)); арилалканові кислоти (наприклад, диклофенак, ацеклофенак, ацетамінофен, бромфенак, етодолак, індометацин, набуметон, суліндак і толметин); 2-арилпропіонові кислоти (профени) (наприклад, ібупрофен, капрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупіпрофен, кетопрофен, каторолак, локсопрофен, напроксен, оксапрозин, тіапрофенова кислота і супрофен); N-арилантранілові кислоти (фенамінові кислоти) (наприклад, мефенамінова кислота і меклофенамінова кислота); похідні піразолідину (наприклад, фенілбутазон, азапропазон, метамізол, оксифенбутазон і сульфінпіразон); оксиками (наприклад, піроксикам, лорноксикам, мелоксикам і теноксикам); селективні інгібітори COX-2 (наприклад, целекоксиб, еторикоксиб, люміракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб і вальдекоксиб); сульфонаніліди (наприклад, німезулід); лікофелон; і омега-3 жирні кислоти. Широко відомими представниками цієї групи лікарських засобів є аспірин, ібупрофен і напроксен, оскільки вони є недорогими і доступні без рецепту.

Ілюстративні NSAID для застосування з винаходом включають, але не обмежуються ними, аспірин, ібупрофен і напроксен.

Як використовують у даному документі, "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості, достатньої для виникнення бажаної біологічної відповіді. У даному винаході бажаною біологічною відповіддю є лікування або попередження мігрені.

Терапевтично ефективна кількість або доза будуть залежати від віку, статі і маси тіла пацієнта і поточного медичного стану пацієнта. Кваліфікований фахівець здатний визначити належне дозування, у залежності від цих і інших чинників, для досягнення бажаної біологічної відповіді. Доза основного лікарського засобу, такого як триптан, як правило, є такою ж дозою, яку використовують, коли лікарський засіб вводять окремо.

Придатна доза для міметика греліну, який, як правило, вводять з тією ж частотою, що і основний лікарський засіб, може знаходитися у діапазоні від приблизно 0,1 мг до приблизно 2000 мг, або від 1 мг до 1000 мг. Для анамореліну гідрохлориду, який, як правило, вводять перорально, переважна добова доза знаходиться у діапазоні від 10 мг до 300 мг, від 20 мг до 200 мг, або від 25 мг до 100 мг. Для іпамореліну діацетату, який, як правило, вводять парентерально, переважним є діапазон від 0,5 мг до 40 мг, від 1,0 до 25 мг, або від 2,0 до 15 мг.

Введення комбінації

Введення міметика греліну може відбуватися до, після або одночасно з лікуванням додатковим лікарським засобом, наприклад, таким як один або декілька додаткових засобів для лікування мігрені, включаючи засоби, описані у даному документі. Як використовують у даному документі, "введення комбінації" або "спільне введення" стосується введення щонайменше двох лікарських засобів у дані часові рамки. Спільне введення не має на увазі якого-небудь конкретного порядку, у якому необхідно вводити щонайменше два лікарські засоби. Лікарські засоби можна вводити окремо приблизно одночасно або їх можна вводити одночасно за допомогою їх присутності у одній фармацевтичній композиції.

Фармацевтичні композиції і способи введення

Міметик греліну за винаходом можна включати у фармацевтичні композиції. Такі композиції, як правило, включають міметик греліну і фармацевтично прийнятний носій. Як використовують у даному документі, формулювання "фармацевтично прийнятний носій" включає: розчинники, дисперсивні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби, ізотонічні і уповільнюючі всмоктування засоби і т. п., сумісні з фармацевтичним введенням. Також у композиції можна включати додаткові активні сполуки. Такі додаткові активні сполуки включають, але не обмежуються ними,

седативні засоби, судинозвужувальні засоби і кофеїн.

Фармацевтичні композиції можуть бути включені у контейнер, упаковку або дозатор разом з інструкціями по введенню.

Фармацевтичну композицію виготовляють так, щоб вона була сумісна з передбачуваним для неї шляхом введення. Приклади шляхів введення включають парентеральне, пероральне, черезслизове і ректальне введення. Сполеку для застосування у способі за винаходом можна виготовляти для введення будь-яким шляхом, таким як пероральне або парантеральне, наприклад, черезслизове (наприклад, сублінгвальне, лінгвальне, (транс)букальне, назальне, (транс)дермальне і (транс)ректальне) введення.

Придатні композиції і дозовані форми включають таблетки, капсули, таблетки у формі капсул, пілюлі, желатинові капсули, коржик, дисперсії, суспензії, розчини, сиропи, гранули, гранули, гелі, порошки, пелети, зависі, пастилки, диски, супозиторії, рідкі спреї або сухі порошки.

Переважає, щоб сполеку вводили перорально. Придатні пероральні дозовані форми включають, наприклад, таблетки, капсули або таблетки у формі капсул, отримані загальноприйнятими способами з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як зв'язувальні речовини (наприклад, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або фосфат кальцію); змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); дезінтегруючі засоби (наприклад, натрію крохмалю гліколят); або змочувальні речовини (наприклад, лаурилсульфат натрію). Якщо бажано, на таблетки можна наносити покриття, наприклад, для забезпечення простоти ковтання або забезпечення уповільненого вивільнення активної речовини, з використанням придатних способів. Рідкий препарат для перорального введення може бути у формі розчинів, сиропів або суспензій. Рідкі препарати (наприклад, розчини, суспензії і сиропи) також придатні для перорального введення і їх можна отримувати загальноприйнятими способами з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспендуючі речовини (наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлоза або гідрогенізовані харчові жири); емульгатор (наприклад, лецитин або гуміарабік); неводні носії (наприклад, мигдалеве масло, маслянистий складний ефір або етиловий спирт); і консерванти (наприклад, метил або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Як використовують у даному документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" належить до солі сполеку, що підлягає введенню, отриманої з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні кислоти, органічні кислоти, їх сольвати, гідрати або клатрати. Прикладами таких неорганічних кислот є хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана і фосфорна. Придатні органічні кислоти можна вибирати, наприклад, з класів аліфатичних, ароматичних, карбонових і сульфонових органічних кислот, прикладами яких є мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, камфоросульфонова, лимонна, фумарова, глюконова, ізетионова, молочна, яблучна, муцинова, виннокам'яна, паратолуолсульфонова, гліколева, глюкуронова, малеїнова, фуранкарбонова, глутамінова, бензойна, амінобензойна, саліцилова, фенілоцтова, мигдалева, ембонова (памова), метансульфонова, етансульфонова, пантотенова, бензолсульфонова (безилат), стеаринова, сульфанилова, альгінова, галактуронова і т. п.

Описані міметики греліну можуть бути присутніми у формі будь-якої фармацевтично прийнятної солі, хоча для анамореліну переважним є гідрохлорид, і для памореліну переважним є діацетат. Основний активний інгредієнт, такий як триптан, також може бути присутнім у формі будь-якої фармацевтично прийнятної солі. Аналогічно, активні інгредієнти можуть бути присутніми як їх гідрати, такі як гемігідрат, моногідрат, дигідрат, тригідрат, тетрагідрат і т. п. і як сольвати.

#### Приклади

Проводили фармакокінетичні дослідження з суматриптаном сукцинатом (25 мг/доза) для оцінки впливу міметика греліну, який вводиться перорально за даним винаходом, анамореліну гідрохлориду (100 мг/доза із розрахунку на масу солі) на біодоступність суматриптану, який вводиться перорально, при введенні одночасно. Дослідження являло собою перехресне дослідження з двох періодів у 22 здорових нормальних чоловіків і жінок у віці 18-45 років, що проводиться у відкритому форматі. Суматриптан вводили як одну пероральну таблетку; анаморелін вводили як 4 пероральних капсули по 25 мг; і всі лікарські засоби вводили з 200 мл води. Індивідуумів піддавали голодуванню протягом ночі з періодом вимивання сім діб між періодами. Зразки плазми для РК відбирали за 10 хвилин перед дозуванням і через 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 1,25 годин, 1,5 години, 2 години, 2,5 години, 3 години, 3,5 години і 4 годин після введення дози. Всі зразки аналізували з використанням валідованого біоаналітичного способу (LC-MS-MS). Результати представлені нижче у таблицях 1 і 2:

Таблиця 1

Параметр	Статистика	Анаморелін HCl+	Суматриптан (N=22)	Значення p	90 % CI для Trt Diff
----------	------------	--------------------	-----------------------	------------	-------------------------



		Суматриптан (N=22)			
Cmax (нг/мл)	N	22	22	0,8021	
	Середнє значення	20,25	20,26	0,2472	
	Стандартне відхилення	5,114	6,238	0,9039	-2,11; 1,83
	%CV	25,3	30,8		
	Медіана	21,25	20,45		
	Діапазон	9,84; 28,80	7,59; 31,70		
Tmax (хвилини) [2]	N	22	22		
	Середнє значення	49,82	67,09		
	Стандартне відхилення	19,839	31,915	0,0213	-20,00; 0,00
	%CV	39,8	47,6		
	Медіана	45,00	53,00		
	Діапазон	30,00; 90,00	45,00; 180,00		

Таблиця 2

Параметр	Статистика	Анаморелін HCl+ Суматриптан (N=22)	Суматриптан (N=22)	Значення p	90 % CI для Trt Diff
AUC 0-30 (нг*г/мл)	N	22	22	0,1881	
	Середнє значення	2,88	2,53	0,7432	
	Стандартне відхилення	1,178	1,295	0,0908	0,01; 0,68
	%CV	40,9	51,3		
	Медіана	2,99	2,56		
	Діапазон	0,91; 5,78	0,53; 5,03		
AUC останній (нг*г/мл)	N	22	22	0,8421	
	Середнє значення	42,27	45,56	0,0391	
	Стандартне відхилення	12,044	14,148	0,0666	-5,63; -0,33
	%CV	28,5	31,1		
	Медіана	45,39	45,44		
	Діапазон	20,02; 67,32	15,57; 68,07		

**Інші варіанти здійснення**

З представленою вище опису буде очевидно, що у винахід, описаний у даному документі, можна вносити зміни і модифікації для адаптації його до різних застосувань і умов. Такі варіанти також знаходяться в обсязі прикладеної формули винаходу.

Вказівка списку елементів у будь-якому визначенні змінної у даному документі включає визначення цієї змінної як одиничного елементу або комбінації (або підкомбінації) наведених елементів. Перелік варіантів здійснення у даному документі включає цей варіант здійснення як будь-який одиничний варіант здійснення або в комбінації з будь-якими іншими варіантами здійснення або їх частинами.

Всі посилання, цитовані у даному документі, включаючи патенти, патентні заявки і опубліковані патентні заявки, включені у цей документ як посилання у повному обсязі, незалежно від того, чи включений кожний з цих документів далі як посилання.