



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 525 T2** 2007.06.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 423 112 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 525.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/01507**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 760 969.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/018009**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.08.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **06.03.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **18.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.06.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0102855 27.08.2001 SE**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**LEE, David, West Chester, PA 19382, US**

(54) Bezeichnung: **KOMBINATION AUS QUETIAPIN UND ZOLMITRIPTAN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination, welche das antipsychotische Dopamin D2/5-HT<sub>2A</sub>-Agens Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und den 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umfasst, pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung einer Krankheit und insbesondere für die Behandlung von Krankheiten, die typischerweise mit 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten und/oder atypischen Antipsychotika behandelt werden. Solche Erkrankungen sind Migräne und verwandte Störungen, insbesondere Migräne oder verwandte Zustände, und zum Verringern oder Beseitigen des Wiederauftretens einer Migräne.

**[0002]** Die gemeinsame Verabreichung von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und Zolmitriptan oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon führt zu Vorteilen gegenüber bestehenden Therapien.

**[0003]** Quetiapin hat die chemische Bezeichnung 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin und ist ein Antipsychotikum, das seit einer Reihe von Jahren als Fumaratsalz unter dem Handelsnamen Seroquel™ verkauft wurde. Quetiapinfumarat wird für die Behandlung von Schizophrenie und verwandten Krankheitszuständen vermarktet. Literatur in erheblichem Umfang beschreibt, wie Quetiapinfumarat zu verwenden ist. Spezifische Bezugsverweise für die Herstellung und Verwendung dieses Agens sind EP 240228 und 282236, US 4,879,288 und WO 97/45124.

**[0004]** Zolmitriptan hat die chemische Bezeichnung (S)-4-{3-[2-(dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]methyl}-2-oxazolidinon. Spezifische Bezugsverweise für die Herstellung und Verwendung dieses Agens sind EP 486666 und WO 97/06162. Zolmitriptan ist ein selektiver 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonist. Man geht davon aus, dass übermäßige zerebrovaskuläre Dilatation und neurogene entzündliche Prozesse bei einer Migräne zum Schmerz beitragen. Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren vermitteln eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion und hemmen neurogene Inflammation. 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten sind bei der Behandlung (einschließlich Prophylaxe) von Krankheitsbedingungen vorteilhaft, bei denen eine Vasokonstriktion und neurogene Inflammation im zerebrovaskulären Bett angezeigt sind, beispielsweise Migräne, Cluster-Kopfschmerz und Kopfschmerz in Verbindung mit einer vaskulären Störung, hiernach gemeinsam bezeichnet als Migräne. Zolmitriptan wurde für die Akutbehandlung von Migräne in Form einer Tablette mit 2,5 mg und 5 mg entwickelt, die bis zu einer Höchstmenge von 15 mg pro Tag eingenommen werden soll.

**[0005]** Obgleich es sich bei Zolmitriptan um ein erfolgreiches Arzneimittel mit erheblichem Nutzen für Migräneleidende handelt, besteht weiterhin ein Bedarf für alternative Verfahren für die direkte Behandlung von Migräne und die prophylaktische Behandlung von Migräne und die Behandlung (direkt und prophylaktisch) von verwandten Zuständen.

**[0006]** Die gemeinsame Verabreichung von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und Zolmitriptan oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz sollte Vorteile bei der Behandlung von Migräne und verwandten Zuständen bieten, beispielsweise bei der symptomatischen Behandlung der Schmerzlinderung, zur Verringerung von Übelkeit, zur Verringerung von Photophobie und Phonophobie.

**[0007]** Beispielsweise können die Vorteile Folgendes umfassen: eine höhere Wirksamkeit, wenn eine Reaktion auf Zolmitriptan alleine nicht so gut wie erwartet ist; höhere Wirksamkeit (beispielsweise Verringerung der Häufigkeit und/oder Schwere von Anfällen) gegen Migräneanfälle und deren Symptome, beispielsweise gegen persistierenden Kopfschmerz, wenn Rezidive ein Problem sind und die Rezidivrate verringert oder beseitigt werden muss, einschließlich beispielsweise als Teil eines Absetzungsregimes; wenn ein Migränepatient auch an Psychosen, Depression oder Angstzuständen leidet; und ein weiterer Vorteil könnte sein, dass niedrigere Dosen an Zolmitriptan gegeben werden können, was zu besserer Verträglichkeit und/oder höherer Sicherheit führt. Insgesamt können die Vorteile eine Erhöhung der Anzahl an Patienten umfassen, bei denen Zolmitriptan wirksam ist, eine Erhöhung der Anzahl an Patienten, die einen schmerzfreien Status oder einen fast schmerzfreien Status erreichen, und eine geringere Häufigkeit wiederkehrenden Kopfschmerzes. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine Kombination bereit, welche Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umfasst.

**[0008]** Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung stellen eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, welche die Kombination, Verfahren für die Herstellung der Kombinationen, ein Kit umfassend die Kombination, optional mit Gebrauchsanleitung, und die Verwendung der Kombination für die Herstellung eines Me-

dikamentes für die Behandlung von Migräne oder verwandten Störungen und für die Verringerung oder Beseitigung wiederkehrenden Kopfschmerzes umfasst.

**[0009]** Quetiapin hat sich als wirksam gegen Unruhe und Angstzustände erwiesen; Unruhe und Angstzustände können zum Einsetzen und zur Persistenz von Migränekopfschmerz beitragen, was einen weiteren Vorteil der Anwendung von Quetiapin und Zolmitriptan in Kombination ergibt.

**[0010]** Die Behandlung umfasst die direkte und prophylaktische Behandlung von Migräne oder einem verwandtem Zustand. Eine direkte Behandlung umfasst die Beseitigung, Reduzierung und Linderung der Krankheit und/oder von Symptomen; eine prophylaktische Behandlung umfasst vorbeugende Maßnahmen.

**[0011]** Migräne und verwandte Zustände umfassen Zustände, bei denen eine Vasokonstriktion im Karotisgefäßbett indiziert ist; beispielsweise Migräne, Cluster-Migräne, Kopfschmerz in Verbindung mit Gefäßstörungen und mit Aura.

**[0012]** Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon können in der gleichen Formulierung (Koformulierung) oder separat verabreicht werden, wobei praktischerweise die vermarkteten Dosierungsformen und -stärken eingesetzt werden.

**[0013]** Die verabreichte Dosierungsform, Dosierungsstärke und Dosierungshäufigkeit von Zolmitriptan richtet sich nach verschiedenen, aus dem Stand der Technik bekannten Faktoren, einschließlich dem Gewicht, Alter und Geschlecht des zu behandelnden Patienten und dem jeweils behandelten Migränekrankheitszustand. Typischerweise wird einem Patienten bei Bedarf eine Einheitsdosis von 0,5 mg bis 15 mg (beispielsweise 0,5 mg, 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg und 10 mg) Zolmitriptan verabreicht. Zolmitriptan kann oral, intravenös, intranasal oder mit einer rasch auflösenden Formulierung verabreicht werden, die sich im Mund rasch auflöst. Eine Tagesdosis für einen Erwachsenen liegt typischerweise im Bereich von 0,5 mg bis 15 mg je Tag, je nach Art der Verabreichung und dem jeweiligen Bedarf des Patienten.

**[0014]** Formulierungen von Zolmitriptan können nach EP 486666, WO 01/39772, US 5,178,878, US 6,024,981 und nach Verfahren zubereitet werden, die aus dem Stand der Formulierungstechnologie allgemein bekannt sind.

**[0015]** Auch die verabreichte Dosierungsform, Dosierungsstärke und Dosierungshäufigkeit von Quetiapin richtet sich nach verschiedenen, aus dem Stand der Technik bekannten Faktoren, einschließlich dem Gewicht, Alter und Geschlecht des zu behandelnden Patienten. Typischerweise wird einem Patienten bei Bedarf eine Einheitsdosis von 5 mg bis 50 mg (beispielsweise 5 mg, 10 mg, 25 mg und 40 mg) Quetiapin verabreicht. Quetiapin kann parenteral oder oral verabreicht werden, entweder in einer herkömmlichen Tablette oder Kapsel oder in einer modifizierten Formulierung wie beispielsweise einer Formulierung mit kontrollierter, verzögerter oder kontinuierlicher Freisetzung.

**[0016]** Formulierungen von Quetiapin können nach EP 240228 und nach Verfahren zubereitet werden, die aus dem Stand der Formulierungstechnologie allgemein bekannt sind. WO 01/21179 beschreibt eine Formulierung in Form von Quetiapin-Granula, die ein weiterer Aspekt der Verabreichung sein könnte.

**[0017]** In einem bestimmten Aspekt wird Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral oder intranasal verabreicht; vorzugsweise werden die Arzneimittel oral verabreicht, insbesondere wird das Zolmitriptan als Tablette oder rasch auflösende Formulierung verabreicht. Geeigneterweise werden Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral in einer Einheitsdosis von 2,5 mg oder 5 mg und Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Einheitsdosis von 25 mg verabreicht.

**[0018]** In einem anderen bestimmten Aspekt werden Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Dosierungsform mit kontrollierter, verzögerter oder kontinuierlicher Freisetzung verabreicht. Beispielsweise können Dosierungsformen nach WO 97/45124 verwendet werden. Solche Dosierungsformen liefern eine im Allgemeinen einheitliche und konstante Freisetzungsrates über einen längeren Zeitraum, um einen stabilen, gewünschten Blut-(Plasma-)Spiegel an Quetiapin ohne Notwendigkeit einer häufigen Verabreichung zu erreichen. Dies ist besonders dann von Vorteil, wenn der Patient an wiederkehrenden Migräneanfällen leidet, da ein stabiler Spiegel an Quetiapin aufrecht erhalten werden kann.

**[0019]** In einem bestimmten Aspekt kann die einem Patienten bei Bedarf verabreichte Menge an Zolmitriptan

niedriger sein als die Menge an Zolmitriptan, die erforderlich wäre, wenn Zolmitriptan in Abwesenheit von Quetiapin verabreicht würde. Niedrigere Mengen an Zolmitriptan könnten Nebenwirkungen vermeiden und/oder die Verträglichkeit bei bestimmten Patienten verbessern. In einem anderen bestimmten Aspekt kann die einem Patienten bei Bedarf verabreichte Menge an Quetiapin niedriger sein als die Menge an Quetiapin, die erforderlich wäre, wenn Quetiapin in Abwesenheit von Zolmitriptan verabreicht würde. Niedrigere Mengen an Quetiapin könnten Nebenwirkungen vermeiden und/oder die Verträglichkeit bei bestimmten Patienten verbessern

**[0020]** In einem anderen bestimmten Aspekt kann die Verabreichung von Zolmitriptan und Quetiapin zu höherer und/oder längerer Wirksamkeit führen, als es bei Abwesenheit von Quetiapin der Fall wäre.

**[0021]** In einem anderen Aspekt können Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in derselben pharmazeutischen Zusammensetzung mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern formuliert sein. Eine solche pharmazeutische Zusammensetzung kann oral (z. B. Tabletten, Kapseln) oder durch Injektion (z. B. eine Lösung) verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen können auf herkömmliche Weise mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Trägern wie beispielsweise Bindemitteln, Füllstoffen, Zerfallstoffen und Lösungsmitteln hergestellt werden.

**[0022]** Es gibt derzeit keine Tiermodelle für Migräne, die als vollständig prädiktiv für die Wirksamkeit beim Menschen gelten. Es sind aber Tiermodelle verfügbar, die wichtige Aspekte der Pathophysiologie der Migräne nachahmen dürften. Die Injektion von Lipopolysacchariden (LPS) in die Hirnventrikel von Ratten verursacht zerebrale Inflammation, einen Entzündungsprozess, der möglicherweise bei Migräne stattfindet. Indem ein Luftstoß auf den Kopf der Ratte gerichtet und Ultraschall-Vokalisierung gemessen wird, kann der aus diesem Prozess resultierende Schmerz bestimmt werden. Dieses Verfahren ist unten ausführlich beschrieben:

#### i) Verabreichung von LPS

**[0023]** Die Ratten können sich 15–20 Minuten lang vor der Behandlung an das Versuchslabor gewöhnen. Die zerebrale Inflammation wird durch Gabe von LPS (Endotoxin von gram-negativen *E. coli*-Bakterien, Serotyp 0111:B4, Sigma) induziert. LPS (2,4 µg) wird in einem Volumen von 10 µl mithilfe von Standardtechniken der stereotaktischen Chirurgie unter Isoflurananästhesie intrazerebroventrikulär (i.c.v.) injiziert. Die Haut zwischen den Ohren wird nach rostral gedrückt und es wird ein Längsschnitt einer Länge von etwa 1 cm gesetzt, um die Schädeldecke freizulegen. Die Punktionsstelle wird von folgenden Koordinaten bestimmt: 0,8 mm posterior zum Bregma, 1,5 mm lateral (links) zur Lambda (Sutura sagittalis) und 5 mm unter der Schädeloberfläche (vertikal) im lateralen Ventrikel. LPS wird über eine sterile Edelstahlkanüle (26-G 3/8) einer Länge von 5 mm injiziert, die mit einem Polyethylenschlauch (PE20; 10–15 cm) an einer 100-µl-Hamilton-Spritze befestigt ist. Ein aus einer auseinander geschnittenen Kanüle (20-G) hergestellter 4-mm-Stopper wird über die 26-G-Kanüle platziert und mit Silikonkleber daran befestigt, um die gewünschte Tiefe von 5 mm zu schaffen.

**[0024]** Nach der Injektion von LPS bleibt die Kanüle für weitere 10 Sekunden an Ort und Stelle, um die Diffusion von LPS zu ermöglichen, und wird anschließend entfernt. Der Schnitt wird geschlossen, und die Ratte wird zurück in ihren ursprünglichen Käfig gesetzt und kann mindestens 3,5 Stunden vor dem Testen ruhen.

#### ii) Experimenteller Aufbau zur Luftstoßstimulation

**[0025]** Die Ratten bleiben nach der Injektion von LPS und der Verabreichung der Arzneimittel im Versuchslabor. Zum Zeitpunkt der Testung werden alle Ratten aus dem Labor entfernt. Es wird jeweils eine Ratte in das Testlabor gebracht und in einen durchsichtigen Kasten (9 × 9 × 18 cm) gesetzt, welcher anschließend in eine schallgedämpfte belüftete Kabine mit den Abmessungen 62(B) × 35(T) × 46(H) cm (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc.) gestellt wird. Die Luftstöße werden durch eine Luftausstoßdüse mit 0,32 cm verabreicht, die von einem System (AirStim®, San Diego Instruments) gesteuert wird, das Luftstöße bestimmter Dauer (0,2 s) und bestimmter Intensität mit einer Häufigkeit von 1 Luftstoß je 10 Sekunden abgeben kann. Es werden höchstens 10 Luftstöße verabreicht oder bis eine Vokalisierung beginnt, je nachdem, was zuerst eintritt. Der erste Luftstoß kennzeichnet den Beginn der Aufzeichnung.

#### iii) Experimenteller Aufbau und Durchführung der Ultraschallaufzeichnung

**[0026]** Die Vokalisierungen werden 10 Minuten lang mit Mikrofonen aufgezeichnet (G.R.A.S. sound and vibrations, Vedbaek, Dänemark), die sich in jeder Kabine befinden und durch LMS® (LMS® CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan) Software gesteuert werden. Die Frequenzen zwischen 0 und 32.000 Hz werden von derselben Software (LMS® CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor und UPA (User Program-

ming and Analysis)) aufgezeichnet, gespeichert und analysiert. Die Anzahl an Ultraschall-Vokalisierungen, die von den Luftstößen induziert werden, wird als Maß für die von den Ratten empfundenen Schmerzen herangezogen.

#### iv) Analyse

**[0027]** Mit den Aufzeichnungen wird eine Reihe statistischer Analysen und Fourier-Analysen durchgeführt, um die relevanten Parameter zu filtern (zwischen 20–24 kHz) und zu berechnen. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  SEM ausgedrückt. Statistische Signifikanz wird anhand des T-Tests zum Vergleich zwischen unbehandelten und mit LPS behandelten Ratten und einer einseitigen ANOVA, gefolgt von einem multiplen Vergleichstest nach Dunnett (post-hoc) zur Testung auf Arzneimittelwirksamkeit ermittelt. Ein Unterschied zwischen Gruppen mit einem p-Wert von mindestens 50,05 gilt als signifikant. Die Experimente werden mindestens zweimal wiederholt.

#### Beispiele

- 1) Ein erwachsener Patient, bei dem gerade Migräne einsetzt, wird mit Quetiapinfumarat (25 mg) und Zolmitriptan (5 mg) behandelt. Quetiapinfumarat wird als Tablette („Seroquel<sup>®</sup>“) und Zolmitriptan ebenfalls als Tablette („Zomig<sup>®</sup>“) verabreicht.
- 2) Eine Tablette wird folgenderweise hergestellt:

	mg
Quetiapin Fumarat	28
Zolmitriptan	5
Povidon	7,00
Calciumhydrogenphosphat	8,72
Monokristalline Cellulose	28,50
Laktosemonohydrat	19,00
Natriumstärkeglycollat	7,00
Magnesiumstearat	1,00
Methylhydroxypropylcellulose	1,56
Macrogel 400	0,31
Titandioxid	0,59
Eisen(III)oxid, rot	0,02
Eisen(III)oxid, gelb	0,02

**[0028]** Die Inhaltsstoffe werden mit gereinigtem Wasser gemischt, vermengt und zu Tabletten gepresst, die anschließend beschichtet werden.

#### Patentansprüche

1. Kombination, umfassend Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.
2. Kombination nach Anspruch 1 zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verwendung als Medikament.
3. Kombination nach Anspruch 1 zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verwendung zur Behandlung von Migräne oder verwandten Erkrankungen.

4. Kombination nach Anspruch 1 zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verwendung zur Verringerung oder Beseitigung des Wiederauftretens von Migräne.
5. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral verabreicht werden soll und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral oder intranasal verabreicht werden soll.
6. Kombination nach Anspruch 5, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral verabreicht werden soll und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oral verabreicht werden soll.
7. Kombination nach Anspruch 6, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Tablette verabreicht werden soll und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Tablette verabreicht werden soll.
8. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als sich rasch auflösende Formulierung verabreicht werden soll.
9. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Dosierform mit kontrollierter verzögerter kontinuierlicher Freisetzung verabreicht werden soll.
10. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Einheitsdosis von 0,5 bis 15 mg und Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Einheitsdosis von 5 bis 50 mg verabreicht werden soll.
11. Kombination nach Anspruch 10, wobei Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Einheitsdosis von 5 mg und Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Einheitsdosis von 25 mg verabreicht werden soll.
12. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz von Quetiapin Quetiapinfumarat ist.
13. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 12, umfassend Zolmitriptan und Quetiapinfumarat.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend die Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und gegebenenfalls einen pharmazeutischen Träger oder ein pharmazeutisches Verdünnungsmittel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14 zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verwendung als Medikament.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verwendung zur Behandlung von Migräne oder verwandten Erkrankungen.
17. Kombination, umfassend eine erste pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und gegebenenfalls einen pharmazeutischen Träger oder ein pharmazeutisches Verdünnungsmittel, und eine zweite pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und gegebenenfalls einen pharmazeutischen Träger oder ein pharmazeutisches Verdünnungsmittel.
18. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verabreichung an einen Säuger zur Behandlung von Migräne oder verwandten Erkrankungen.
19. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verabreichung an einen Säuger zur Verringerung oder Beseitigung des Wiederauftretens von Migräne.
20. Verfahren zur Herstellung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz

davon in dieselbe pharmazeutische Zusammensetzung eingebracht werden.

21. Verfahren zur Herstellung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in unterschiedliche pharmazeutische Zusammensetzungen eingebracht werden.

22. Kit, umfassend Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, gegebenenfalls mit Anweisungen und/oder Beschriftung zur Verwendung.

23. Kit nach Anspruch 22, wobei Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur simultanen oder gleichzeitigen Verabreichung sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen