



MD 2447 F2 2004.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2447 (13) F2
(51) Int. Cl. 7: A 61 K 31/155, 33/42; A 61 P 25/06

(12) BREVET DE INVENȚIE

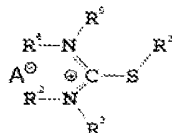
Table with 2 columns and 2 rows containing patent details: (21) Nr. depozit, (22) Data depozit, (31) Nr., (32) Data, (33) Țara, (41) Data publicării cererii, (45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului, (85) 2001.11.20, (86) PCT/IL01/00817, (87) WO 02/19961, (71) Solicitant, (72) Inventatori, (73) Titular, (74) Reprezentant.

(54) Compoziție farmaceutică, utilizarea ei și metodă de tratare a cefaleei, migrenei, grețurilor și vomei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivații S-alchilisotio-uronului, care pot fi utilizați pentru tratamentul cefaleei, migrenei, grețurilor și vomei.

Se propune o compoziție farmaceutică, care conține, în calitate de ingredient activ, compusul cu formula:



(radicalii sunt menționați în descriere); utilizarea compoziției farmaceutice pentru prepararea medicamentelor și metode de tratare a cefaleei, migrenei, grețurilor și vomei și de prevenire a grețurilor și vomei la tratamentul anticanceros cu chimioterapie sau radioterapie. Revendicări: 46

MD 2447 F2 2004.05.31

## MD 2447 F2 2004.05.31

3

### Descriere:

Invenția se referă la derivații S-alchilisotiuronului, care pot fi utilizați pentru prevenirea sau tratamentul cefaleei, grețurilor, vomiei și altor maladii, dar în special, pentru ameliorarea simptomelor migrenei.

5 Durerea de cap (cefaleea) este un termen utilizat pentru a descrie un grup divers de simptome, variind în intensitate de la un ușor disconfort, până la un sindrom foarte sever cunoscut sub denumirea de migrenă. Deși cea mai severă și tipică formă de cefalee este cefaleea migrenoasă, mai există încă câteva tipuri de cefalee care se impun analizei în sensul prevalării, incluzând, dar nelimitându-se la cefaleele asociate sindromului premenstrual SPM, și la condițiile asociate cu sindromul dimineții după consumul de alcool, mahmuria. Astfel de simptome ca cefaleea, febra, frisoanele, grețurile, mialgia, nevralgia, apatia și altele, se manifestă, de obicei, în cadrul sindromului cunoscut ca mahmurie.

10 Totodată, ne fiind periculoase pentru viața, atât SPM cât și mahmuria pot fi foarte neplăcute, provocând probleme. Actualmente, majoritatea metodelor de tratament a acestor stări includ autoadministrarea (automedicația), NSAID (antiinflamatorii nesteroidice), analgetice, alte prescripții și medicamente eliberate fără rețetă (Over The Counter).

15 Următoarele publicații oferă careva articole la subiect referitor la cefalee în general și migrene în special, cauzele lor și modul de tratament:

- 20 1. Capobianco „An overview of the diagnosis and pharmacologic treatment of migraine” Mayo Clin. Proc., 1996, p. 71:1055-1066
2. Cohen „, Migraine Headache and the Managed Care Formulary” Drugs Benefit Trends, 1996 8(8) 28-30, p. 33-34, 41
3. Diamond „, Do Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Have a Role in the Treatment of Migraine Headaches” Drugs, 1989, p. 37:755-760
- 25 4. Klapper „, Toward a standard drug formularz for the treatment of headache” Headache, 1995 Apr., p. 225-227
5. Kumar „, Recent advances in the acute management of migraine and cluster headaches” Journal of General Internal Medicine, 1994, p. 9:339-348
- 30 6. Matthew „, Serotonin 1D (5-HT1D) agonist and other agents in acute migraine” Advances in Headache, 1997, p. 15(1): 61-81
7. Pradalier „, Treatment Review: Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment and Long-Term Prevention of Migraine Attacks” Headache, 1988, p. 28: 550-557
8. Pryse-Phillips „, Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice” Can. Med. Assoc. J., 1997, p. 156(9):1273-1287
- 35 9. Wilkinson „, Migraine and cluster headache-their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experince” Cephalgia, 1995, p. 15:337-357

40 Migrena este o cefalee episodică caracterizată printr-o durere unilaterală, pulsatilă și intensă, grețuri, vomă, sclipiri în ochi asemenea culorilor curcubeului, pete albe în câmpul de vedere, aure, sensibilitate la lumină și sunet. [Larson, E.David, M.D. Editor-in-Chief. „Mayo Clinic Family Health Book” 1994. p.502-503]. Migrena se referă la un grup de simptome care pot evolua concomitent. Una din cele mai răspândite este cefaleea ce duce la lipsa capacității de muncă, unilaterală sau pe întreaga arie a capului, care poate dura de la 2 până la 72 ore. Durerea este de obicei e pulsatilă. Aceste cefalee sunt de obicei, dar nu întotdeauna, asociate cu grețuri (senzații de incomoditate stomacală) sau sensibilitate la lumină, sunet sau mișcări ale corpului. Durerea este accentuată, de aceea adesea, bolnavul cu migrenă este nevoit să stea la pat. Dieta, factorii emoționali și hormonal ai mediului pot declanșa accesul.

45 În practică se întâlnesc două tipuri de migrenă. Mai răspândită este migrenă fără aură (Migrenă Comună), ea se întâlnește în 85% din numărul total al bolnavilor. Al doilea tip de migrenă mai des întâlnită se numește migrenă cu aură (Migrenă Clasică), care se constată la 15% din bolnavi. Aura este o dereglare în sistemul nervos central, care, de obicei, anticipează durerea.

50 La bolnavii de migrenă apar uneori semnale de alarmă înaintea accesului. Unele „aure” experimentate, o dereglare a funcției cerebrale, apar cu 20...30 min înaintea accesului. Aceasta este caracterizat prin dereglări vizuale: sclipiri, licăriri, ceață sau senzație de împunsături, afectând o extremitate sau o parte. Aceste dereglări sunt de obicei de scurtă durată și, de cele mai multe ori, dispar fără a avea efecte de lungă durată. Alți bolnavi de migrenă suportă „prodromul”, care apare pe parcursul a câteva ore sau pe parcursul unei zile înainte de apariția accesului. Simptomele mai pot include agitația, fatigabilitatea, schimbări de dispoziție, bulimie și sensibilitate la lumină (fotofobia), sunet (fonofobia), tactilă și/sau olfactivă. În majoritatea lor decurgând cu prodrom, localizarea tipul și durerii rămân aceeași la fiecare acces. Alte simptome comune includ stuporul sau acufena, iritația în jurul buzelor sau mâinilor,

60

## MD 2447 F2 2004.05.31

4

halucinații, afonie, simptome de depresie, iritabilitate (unele persoane simt o senzație de izolare într-o cameră întunecată), senzație de neliniște, grețuri sau pierderea poftei de mâncare. Aceste simptome apar la circa 20% a bolnavilor de migrenă. Un procentaj similar de bolnavi de migrenă pierd vederea în arii specifice (numită și pată oarbă sau scotom) sau văz neclar, sau sclipiri de lumină. Mai puțin caracteristice sunt imaginile deformate, de exemplu, obiectele apar mai mari sau mai mici decât sunt într-adevăr.

Migrena este o patologie cronică incurabilă. Examenle de laborator nu ajută în stabilirea diagnosticului de migrenă, dar, de obicei, durerile caracteristice o fac ușor identificabilă. Cefaleele prezintă pericol pentru viață, nu există probe ca ele conduc la apariția altor patologii (disfuncții) [Larson, E. David, M.D. Editor-in-Chief. „Mayo Clinic Family Health Book” 1994. p. 503]. Importanța ei pentru sănătatea publică este de obicei neglijată, probabil din cauza caracterului său episodic, periodicității sale și lipsei cazurilor de deces. Cu toate acestea, migrena are ca efect, de obicei, reducerea capacității de muncă.

Prevalența migrenei este relativ înaltă fiind aproximativ 6% la bărbați și 18% la femei. Predominant la femei migrena apare după pubertate, la mulți bolnavi, migrena evoluează o dată cu apariția menstruației și se ameliorează pe parcursul gravidității. A fost stabilit că numai în SUA, circa 35 milioane de persoane suferă de migrenă. Epizodele de migrenă pot evolua săptămânal la unele persoane, la altele poate apărea mai puțin de o dată pe an. [Griffith, H. Winter, M.D. „All-New Third Edition Complete Guide to Symptoms, Illness & Surgery” July 1995. p. 425].

Sunt cunoscute preparate terapeutice recunoscute în tratamentul migrenei. Tratamentul pentru majoritatea persoanelor care au migrene periodice, ocazionale, de obicei include simple analgezice (de obicei, în combinație cu antiemetice, însă asemenea tratamente au posibilități limitate), preparate antiinflamatorii nesteroidice, sau astfel de agenți specifici cum sunt ergotaminele și triptanele. În pofida faptului că nu sunt eficiente decât sporadic, este cunoscut faptul că preparatele antimigrenă ameliorează migrena doar inițial, în fond pe baza vasoconstricției. Cu părere de rău, preparatele antimigrenă sunt asociate cu efecte adverse negative majore, care sunt legate de vasoactivitatea excesivă în regiunile corpului care nu sunt implicate în patogeniza migrenei. Această vasoactivitate distanțată nu produce nici un efect terapeutic pozitiv în tratamentul migrenei. Aceste preparate vasoactive sunt, de fapt, contraindicate bolnavilor cu patologii cardiovasculare coexistente sau riscul patologiilor cardiovasculare, bunăoară hipertensiunea, patologiilor arterelor coronariene, sau a patologiilor vasculare periferice. Alte importante efecte adverse înregistrate sunt: durerea sau senzația de compresie toracală, sialoree, acufene, senzație generală de împunsături, grețuri, vomă, dureri în extremități, astenie, somnolență, vertigii. Agenții preventivi așa ca beta-blocatoarele, antidepressanții triciclici și valproatul sodic pot însă conduce la neînălțurarea acceselor de migrenă la unii bolnavi. La restul bolnavilor de migrenă și la acei cu efecte adverse intolerabile de la preparatele accesibile, este prezentă o insuficiență de preparate farmaceutice cu efect terapeutic și fără efecte adverse serioase. Astfel, înregistrăm o mare rezonanță față de medicația specifică a migrenei.

În unele forme ale migrenei, unii bolnavi au găsit o ușurare parțială sau totală a stării în întrebuințarea analgezicelor OTC (care se eliberează fără prescripții), așa ca acetaminofenul, aspirina, ibuprofenul și alți agenți antiinflamatorii nesteroidieni, inclusiv naproxenul și naproxenul sodic. În pofida acestui fapt, aceste preparate, fiind administrate singure, rar sunt eficiente pentru producerea ameliorării complete și rapide a tuturor simptomelor migrenei, în special atunci când simptomele accesului sunt însoțite de greață și vomă. Mai mult ca atât, acțiunea lor este lentă. Astfel că uneori ameliorarea nu are loc în câteva ore.

Unul din tratamentele cunoscute pentru migrenă este administrarea compușilor cu proprietăți vasoconstrictoare, așa ca ergotaminele sau agenți de tipul ergotaminei. Ergotamina este un vasoconstrictor neselectiv, care îngustează vasele sanguine pe întreg corpul și are efecte adverse nedorite și potențial periculoase. Ergotaminele sunt contraindicate bolnavilor cu dereglări vasculare periferice, patologii coronariene, hipertensiune, cu hipofuncții renale și hepatice, prurit accentuat sau sepsis. Este de asemenea contraindicată femeilor care sunt sau urmează să fie gravide. Greaua și voma au fost înregistrate la un număr de până la 10% din bolnavii care primesc doze terapeutice de ergotamină. Ergotismul acut este un efect advers rar întâlnit în administrarea preparatelor ergotului și este caracterizat prin vasoconstricție centrală și periferică severă, uneori rezultând în amputarea degetelor și/sau a extremității afectate, grețuri, vomă, diaree, colici, cefalee, vertigii, parestezii, și posibile accese convulsive. Ergotismul cronic este caracterizat de claudicație intermitentă, dureri musculare (mialgii), stupor, extremități reci, cât și alte efecte adverse din partea aparatului gastrointestinal și sistemului nervos central. Există tratamente care implică administrarea dozelor sporite de cafeină cu ergote sau alți agenți farmacologici. Mai mult ca atât, ergotele și cafeina sunt potențiali aditivi (conduc la dezvoltarea dependenței) cu simptome evidente de anulare (a preparatului medicamentos).

O altă metodă de tratament este administrarea preparatelor noi cunoscute ca agonistii serotoninei sau agonistii 5-hidroxi triptaminei (5-HT). Primul din această familie, sumatriptanul, a fost, de sigur, un pas

## MD 2447 F2 2004.05.31

5

înainte pentru terapia (tratamentul) migrenei. Sumitriptanul succinat se vindea sub marca de IMITREX de Glaxo Wellcome INC. În pofida eficienței sumitriptanului în tratamentul migrenei, el are anumite restricții, de exemplu, bioacumulare orală joasă, recidive dese ale cefaleei și contraindicații pentru bolnavii cu patologii coronariene. Mecanismul de bază a acțiunii triptanelor în migrenă este constricția (spasmarea) vaselor sanguine craniene extracerebrale dilatate. În afară de aceasta, triptanele pot conduce la eliberarea neuropeptidelor și extravazarea proteinelor plasmatice de-a lungul vaselor durale (*dura mater*) și la inhibiția transmiterii centrale ale impulsurilor sistemului trigemenovascular.

În general, manipularea migrenei este complicată din cauza lipsei unei terapii unice, eficientă pentru toți bolnavii cu același tip de migrenă și după necesitatea de a selecta metoda abortivă sau profilactică a tratamentului pentru aceste tipuri de migrene. Complicațiile ce urmează impun utilizarea curentă a preparatelor care provoacă dependență, așa ca alcaloidul ergotului - ergotamina. O altă considerație importantă este că cele mai eficiente preparate antimigrenă pentru folosire curentă, de exemplu, ergotele, metilsergidele, conduc la efecte adverse în cazul utilizării îndelungate, fapt ce impune o limitare în întrebuințare.

Așadar, e nevoie de un preparat pentru ameliorarea sau tratamentul simptomelor migrenei care poate fi utilizat, atât înaintea accesului, de exemplu, în faza aurei sau pe parcursul accesului, cât și pentru ameliorarea rapidă a simptomelor migrenei în timpul accesului și care ar fi lipsit de reacții adverse.

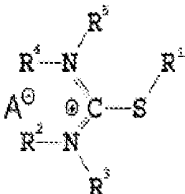
O aplicare importantă pentru preparatele antivomitivite este prevenirea și tratamentul grețurilor, vomei asociate cu chimioterapia la cancer. Voma este bine cunoscută și frecventă ca reacție adversă la preparatele chimioterapeutice anticanceroase, așa ca cisplatina. Ea provoacă probleme serioase în chemoterapia anticanceroasă, la unii bolnavi voma fiind atât de severă, încât terapia urmează a fi întreruptă. Din această cauză, preparatele antivomitivite sunt adesea administrate pentru ameliorarea reacțiilor adverse ale preparatelor chimioterapeutice anticanceroase. Preparatele antivomitivite utilizate sunt de obicei derivatele benzamidelor, așa ca metoclopramidele, care au un efect antagonist dopaminei. În vederea efectului antagonist dopaminei, derivatele benzamidei, așa ca metoclopramidul, demonstrează efecte adverse serioase și nedorite, precum sunt, bunăuoră, efectele extrapiramidale, adică, dischinezie tardivă, distonie acută, acatisie și tremur. Sărurile fiziologic acceptabile ale carbozolonelor sunt descrise în US 5,578,628 ca antivomitivite puternici, care sunt antagoniști selectivi ai 5-hidroxitriptaminei (5-HT) la receptorii neuronici 5-HT a tipului localizat pe terminațiile nervilor aferenți primari și care sunt, de asemenea, susceptibili de a fi prezenți în Sistemul Nervos Central.

Așadar, este nevoie de un preparat antivomitiv inofensiv, eficient și stimulator al mobilității gastrice, dar totodată, lipsit de efectele adverse nedorite a antivomitivelor cunoscute și care-și manifestă acțiunea prin diferiți receptori ai SNC.

WO 98/13036 a descoperit utilizarea derivatelor S-alchilisotiouroniului, incluzând câțiva compuși noi, bunăuoră, medicamente pentru ridicarea presiunii arteriale sau pentru protecția persoanelor contra hiperoxiei. Acești compuși sunt propuși pentru tratamentul hipotensiunii acute, de exemplu, în condiții de șoc și hipotensiune arterială cronică sau septicemie (intoxicație). Invenția este exemplificată de efectul hipertensiv a S-dietilisotiouroniului dietilfosfat în diferite condiții. Cu toate acestea, WO 98/13036, nu explică și nici nu propune utilizarea derivatelor S-alchilisotiouroniului pentru tratamentul cefaleei, migrenei, sau grețurilor și vomei.

S-a descoperit că derivatele sării S-alchilisotiouroniului care au fost cunoscute ca agenți hipertensivi, de asemenea sunt foarte eficiente în ameliorarea cefaleei în general și a simptomelor migrenei, în special. Pe parcursul aplicării în practică a prezentei invenții, s-a descoperit de asemenea că aceste derivate ale sării S-alchilisotiouroniului au fost eficiente în tratarea grețurilor și vomei. Persoanele cu migrenă au fost tratate cu succes cu doze surprinzător de mici de S-etilisotiouroniului dietilfosfat, decât era nevoie pentru aplicația hipotensivă. Tratamentul început la apogeul accesului de migrenă, a indicat o ameliorare în timp de 60 minute după administrarea preparatului. În unele cazuri, o îmbunătățire esențială a fost înregistrată în timp de circa 15 min.

Astfel, în corespundere cu unul din aspectele prezentei invenții, este propusă compoziția farmaceutică pentru tratamentul cefaleei, migrenei, grețurilor sau vomei, incluzând, în calitate de element activ compusul, care are formula generală I :



55

## MD 2447 F2 2004.05.31

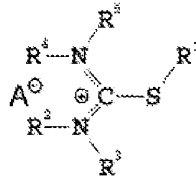
6

unde:

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unul până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa care constă din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N, și S;
  - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> fiecare independent este hidrogen, hidroxil, alchil inferior linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchinil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, slfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.
  - A este un anion fiziologic acceptabil
- împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

Conform preferințelor curente ale variantei de realizare a invenției descrise anterior, anionul fiziologic acceptabil este anionul derivat din acidul care conține fosfor, mai preferabilă fiind grupa ce consistă din anionul derivat din esterul acidului fosforic sau amide, mai preferabil anionul derivat din esterul mono sau dialchil din acidul ce conține fosfor.

Conform altui aspect a prezentei invenții, este propusă metoda tratării bolnavului suferind de cefalee, migrenă, sau grețuri, metoda care include etapele administrării compoziției farmaceutice, care include valoarea terapeutică eficientă a componentului, ce are următoarea formulă generală (I):

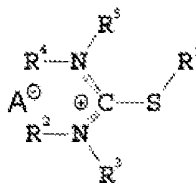


unde:

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unul până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa care constă din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, fie întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N, și S;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> sunt hidrogen, hidroxil, alchil linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchinil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, slfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

A este anionul fiziologic acceptabil;

Conform altui aspect a prezentei invenții este propusă metoda preparării medicamentului pentru cefalee, migrenă sau grețuri, metoda care conține etapele amestecului, în calitate de ingredient activ fiind compusul care are formula generală (I).



## MD 2447 F2 2004.05.31

7

unde,

5 R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unul până la opt atomi de carbon, substituți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa care constă din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomii selectați din grupa care constă din O, N, și S;

10 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> fiecare independent este hidrogen, hidroxil, alchil inferior linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxi alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

- A este anionul fiziologic acceptabil;

Împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

15 Conform posibilităților ce vor urma în variantele preferabile de realizare a invenției, anionul fiziologic acceptabil este selectat din grupa ce constă din acetat, adipat, alginat, citrat, aspartat, benzonat, benzenesulfonate, bitartrate, bisulfat, butirat, camforat, camforsulfonat, digluconat, glicerosulfat, hemisulfat, heptonat, hexanoat, fumarat, 2-hidroxiitanesulfonat, isotionat, lactat, maleat, metanesulfonat, nicotinat, 2-naftalenesulfonat, oxilat, palmoat, pectonat, 3-fenilpropionat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tiocianat, glutamat, fosfat, bicarbonat, p-toluenesulfonat, clorură, bromură, iodură și undecanoat.

20 Conform variantelor preferabile de realizare a invenției descrise anterior, anionul fiziologic acceptabil este anionul derivat din acidul care conține fosfor, mai preferabil grupa ce constă din anionul derivat din esterul acidului fosforic, sau amide, mai preferabil anionul derivat din esterul mono sau di-alchil din acidul ce conține fosfor.

25 În conformitate cu posibilitățile variantelor preferabile de realizare descrise, medicamentul este împachetat și identificat ca având activitate (acțiune) anticefalgică, antimigrenosă sau antivomitivă.

30 În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, medicamentul anticefalgic, antimigrenos, antivomitiv este prevăzut pentru administrare orală sau parenterală. În afară de calea de administrare parenterală preferabilă, preparatele sunt valabile, în special, pentru injecție, administrare sublinguală, transdermală, transmucoasă sau inhalabilă.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, medicamentul antimigrenos este în formă de pastile sau capsule.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, fiecare din pastile sau capsule conține între 10 și 300mg de component.

35 În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, fiecare din pastile sau capsule conține între 20 și 200mg de component.

În conformitate cu posibilitățile variantelor preferabile de realizare descrise fiecare din pastile sau capsule conține între 30 și 80 mg de component.

40 În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, metoda urmează să includă etapele ambalării medicamentului și identificarea medicamentului ca având activitate anticefalgică, antimigrenosă, antinausea sau antivomitivă.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare, mărimea terapeutică eficientă variază între 0,1 și 3 mg/kg corp.

45 În conformitate cu variantele preferabile de realizare, mărimea terapeutică eficientă variază între 0,4 și 1,6 mg/kg corp.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare, mărimea terapeutică eficientă variază între 0,5 și 1,2 mg/kg corp.

50 În conformitate cu posibilitățile variantelor preferabile de realizare descrise, mărimea eficientă terapeutică este selectată astfel că în mai puțin de 60 minute după administrare, să se observe o ameliorare în simptomatologia migrenei.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise, componentul este administrat urmând acutizarea simptomelor cefaleei, în special, migrena sau grețurile.

În conformitate cu variantele preferabile adiționale de realizare, componentul este administrat urmând acutizarea cefaleei, în special a migrenei sau grețurilor.

55 Este clar că atât timp cât migrena este cea mai severă formă a cefaleei, metodele de tratament a invenției date sunt utilizabile și pentru alte tipuri de cefalee și grețuri, incluzând, dar nelimitându-se la SPM sau cefalee asociate mahmuriei și grețurile (nausea). Aceasta este foarte convenabil datorită efectelor secundare neglijabile (minime) observate la bolnavi cu utilizarea compozițiilor și metodelor prezentei invenției.

60 Componentele formulei (I) inhibă voma. Din această cauză componentele se utilizează și ca preparate antivomitivă, deci pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vomei. Componentele sunt

## MD 2447 F2 2004.05.31

8

valabile, în special pentru prevenirea văomei indusă de preparatele utilizate în chemoterapie, de exemplu, cisplatina. O mențiune specială poate fi făcută în privința tratamentului văomei provocate de radiație. Așadar, componentele formulei (I) pot fi utilizate în prevenirea văomei induse de terapia radioactivă, de exemplu, iradiația toracelui sau abdomenului, precum se procedează la tratamentul cancerului sau în cazul bolii actinice. De menționat faptul că componentele formulei (I) pot fi utilizate în mod profilactic și referințele în această specificație la tratament, incluzând tratamentul profilactic precum ameliorarea simptomelor acute.

În conformitate cu caracteristicile componentelor preferabile descrise, etapa administrării componentului este efectuată în timpul sau până la acutizarea grețurilor. Aceasta va fi apreciat de un specialist calificat că administrarea orală poate fi mai puțin dorită după acutizarea grețurilor.

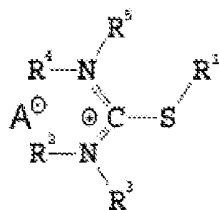
Prezenta invenție înlătură cu succes dezavantajele medicațiilor cunoscute în prezent prin propunerea unui component eficient pentru tratarea și/sau ameliorarea simptomelor cefaleei, în special, a migrenei, sau grețurilor. Componentul propus este lipsit aparent de efecte adverse, s-a dovedit a fi puternic în doze mici și conduce la un efect terapeutic ameliorant într-o perioadă relativ scurtă de timp, comparativ cu preparatele din stadiul anterior.

Prezenta invenție se referă la utilizarea derivatelor S-alchilisotiouroniului pentru tratamentul cefaleei, în special a migrenei, sau a grețurilor și văomei. Compozițiile invenției sunt eficiente pentru prevenirea sau ameliorarea văomei asociate cu migrena sau alte condiții medicale precum e chemoterapia sau radioterapia, Totodată, și alte simptome a migrenei incluzând fonofobia și fotofobia. Aceste componente erau cunoscute înainte ca acționând asupra tensiunii arteriale în cazurile de hipotensiune acută (de exemplu, hemoragia, trauma, șocul sau intoxicația).

Înainte de explicarea detaliată măcar a unui component a invenției, trebuie să fie clar că invenția nu se limitează în aplicarea sa doar la detaliile expuse în descrierea ce urmează sau doar la cea exemplificată în secțiunea „Exemple”. Invenția poate conduce la descoperirea altor componente și poate fi realizată pe diferite căi. De asemenea, e de menționat faptul că limbajul și terminologia aplicată în prezenta invenție a urmărit obiective de descriere și nu are un caracter limitativ.

Termenul „migrenă” a fost utilizat în textul de față în sens larg și include formele cefaleei caracterizate prin severitate neobișnuită, unilaterală, pulsatilă, cefalee persistentă de 4...72 ore și poate include, de asemenea, următoarele simptome: grețuri, vomă, sensibilitate la lumină și/sau sunet, cu sau fără aură precedentă și fotofobie vizuală (de exemplu, dereglări vizuale).

În conformitate cu unul din aspectele prezentei invenții, este propus preparatul anticefalgic, antimigrenos și antivomitiv, conținând în calitate de ingredient activ, un compus având formula generală (I):



35

unde:

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unul până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, ori întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N, și S;

- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub>, sunt hidrogen, hidroxil, alchil linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, slfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

- A este anionul fiziologic acceptabil

împreună cu și purtătorul farmaceutic acceptabil sau diluant.

Conform preferințelor curente ale variantei de realizare a invenției de mai sus, anionul fiziologic acceptabil este anionul derivat din acidul ce conține fosfor, acetat, adipat, alginat, citrat, asparat, benzoat, benzenesulfonat, bitartat, bisulfat, butirat, camforat, camporsulfonate, digluconat, glicerofosfat, hemisulfat, heptonat, hexanoat, fumarat, hidrocilorid, 2-hidroxiitanesulfonat, isotionat, lactat, maleat, metanesulfonat, nicotinat, 2-naftalenesulfonat, oxilat, palmoat, pectonat, 3-

## MD 2447 F2 2004.05.31

9

fenilpropionat, pivalat, propionat, succinat, tartrant, tiocianat, fosfat, glutanat, bicarbonat, p-toluensulfonate, clorură, bromură, iodură, și undecanoat.

În conformitate cu variantele preferabile de realizare descrise a invenției, anionul fiziologic acceptabil este un anion derivat din acid care conține fosfor, mai preferabil grupa constituită din anion derivat din ester sau amide ale acidului fosforic, mai preferabil este anionul derivat din esterul mono-

sau diacril a acidului care conține fosfor.  
Cum este utilizat aici și în revendicare, termenul „alchilenă” se referă la lanțul hidrocarbonic saturat sau nesaturat incluzând lanțul linear sau lanțul ramificat alchil, alchenil sau alchinil.

Cum este utilizat aici, termenul „alchil” se referă la lanțul hidrocarbonic saturat conținând 1...30, preferabil 1...6 atomi de carbon, cum ar fi, dar nelimitându-se la ele, etil, etil, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, și cei analogici. După cum este utilizat aici termenul alchil de asemenea exprimă haloalchil, care conține atomi halogeni. Alchilul de asemenea include heteroalchil cu heteroatomi de sulf, oxigen și azot.

„Alchenil” și „alchinil” sunt utilizate pentru a defini lanțul linear sau ramificat a grupelor hidrocarbonice având de la 2 până la 12 carboni și nesaturați prin legătură dublă sau triplă, respectiv, cum sunt vinil, alil, propargil, 1-metilvinil, but-1-enil, but-2-enil, but-2-inil, 1 metilbut-2-enil, pent-1-enil, pent-3-enil, 3-metilbut-1-inil, 1,1-dimetilalil, hex-2-enil și 1-metil-1-etilalil;

Termenul „cicloalchil” este utilizat aici pentru a defini radicalii ciclici, incluzând, dar nelimitându-se la ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil și analogii.

Termenul „cicloalchilalchil”, după cum este utilizat aici, se referă la grupul cicloalchil unit la radicalii alchil inferiori, incluzând, dar nelimitându-se la ciclohexilmetil.

„Alcoxilalchil”-ul menționat pentru substituția R este preferabil un grup ce conține în total 1...22 atomi de carbon. În calitate de exemplu pot fi menționate metoxietil, metoxipropil, metoxibutil, etoxietil, etoxipropil, etoxibutil, n-propoxietil și iso-propoxietil.

Termenul „alcoxi”, precum este utilizat aici, se referă la grupul alchil atașat la grupul molecular de bază (părintesc) prin intermediul atomului de oxigen.

Termenul „alcoxialcoxi”, după cum este utilizat aici, se referă la grupul alcoxi atașat la grupul molecular de bază (părintesc) prin intermediul grupeii alcoxi.

Termenul „halo” sau „halogen”, după cum este utilizat aici, se referă la I, Br, Cl sau F.

Termenul „carboxi”, după cum este utilizat aici, se referă la radicalul -COOH. Termenul „ester” se referă la -COOR, iar termenul „amid” se referă la -CONH<sub>2</sub> sau CONHR, sau -CONR<sub>2</sub>.

Termenul „ciano”, după cum este utilizat aici, se referă la radicalul -CN.

Sărurile ce conțin fosfor și alte săruri de S-alchilisothiouroni sintetizate pe diferite căi, care sunt cunoscute în domeniu, de exemplu, prin alchilarea tioureei cu trialchilfosfatul corespunzător sau dialchilfosfitul încălzit într-un solvent organic.

Fără a exclude alte opțiuni enumerate ulterior, însăși S-etilisothiouroniul dietilfosfat este compusul preferat pentru tratamentul cefaleei, în special a migrenei și a grețurilor sau vomei. Alte exemple ale derivatelor S-alchilisothiouroniului care pot fi utilizate la tratamentul migrenei includ, în conformitate cu prezenta invenție, dar nelimitându-se doar la S-metilisothiouroni metilfosfit, S-metilisothiouroni dimetilfosfat, S-etilisothiouroni metafosfat, S-etilisothiouroni etilfosfit, S-etilisothiouroni dietilfosfat, S-propilisothiouroni propilfosfit, S-isopropilisothiouroni metafosfat, S-isopropilisothiouroni isopropilfosfit, S-butilisothiouroni dibutilfosfat și S-isobutilisothiouroni isobutilfosfit.

Aceste componente sunt cunoscute ca inofensive pentru om, la fel că derivatele S-alchilisothiouroni ce conțin fosfor, au toxicitate scăzută și LD<sub>50</sub> (doza letală 50%) este în limitele 100...1000 mg/kg, care depășesc cu mult dozele terapeutice ale acestor compuși.

Medicamentele anticefalgice, antimigrenă și antivomitivă ale prezentei invenții este preferabil să fie împachetate și preferabil de identificat ca având asemenea acțiuni. Asemenea identificări pot fi imprimate, de exemplu, pe ambalaj inserat împreună cu medicamentul sau pe ambalajul care conține medicamentul.

Compusul, în conformitate cu prezenta invenție, poate fi administrat pentru tratamentul bolnavului *per os*, sau în compoziție farmaceutică de amestec cu recipienți sau excipienți compatibili.

După cum este utilizat aici, „compoziții farmaceutice”, se referă la prepararea a unuia sau a mai multor componente descriși aici, sau săruri fiziologic acceptabile, sau propastilele din acestea, cu alte componente chimice așa ca recipienți sau excipienți fiziologic compatibili. Scopul compoziției farmacologice este de a facilita administrarea compusului în organism.

Termenul „produg (propastilă)” se referă la agentul, care este convertit în pastila inițială activă *in vivo*. Propastilele sunt, de obicei, de folos utilizabil, deoarece în unele cazuri sunt mai ușor de administrat decât pastilele inițiale. Ele pot fi, de exemplu, bioaviabile pentru administrarea orală (*per os*) unde pastila inițială nu este. Propastila poate de asemenea să-și mărească solubilitatea comparativ cu pastila paternă (inițială) în compozițiile farmaceutice.

## MD 2447 F2 2004.05.31

10

Aici, termenul „excipient” se referă la substanța inertă adăugată la compoziția farmaceutică pentru facilitarea ulterioară a administrării compusului. Exemplele fără limitare, a excipienților include carbonatul de calciu, fosfatul de calciu, diverse zaharuri și tipuri de amidon, derivate de celuloză, gelatină, uleiuri vegetale și polietilenglicol.

5 Compozițiile farmaceutice pot să includă de asemenea unul sau mai mulți ingrediente activi suplimentari, așa ca, dar nelimitându-se la agenții antimigrenosi convenționali.

10 Compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții pot fi efectuate prin procedeele bine cunoscute în specialitate, de exemplu, prin intermediul amestecului convențional, dizolvării, granularii, mărunțirii, pulverizării, preparării drajeurilor, în pulbere, emulsificării, încapsulării, procesele de fixare sau liofilizare.

Compozițiile farmaceutice pentru, utilizarea în conformitate cu prezenta invenție, pot fi preparate în manieră convențională, utilizând unul sau mai mulți recipienți fiziologic acceptabili, conținând excipienți și adjuvanți care facilitează transformarea compuşilor activi în medicamente. Prepararea propriuzisă este în dependență de calea de administrare aleasă.

15 Pentru injecție, componenții invenției pot fi introduși în soluții apoase, preferabil în buferi fiziologici compatibili, precum soluția Hank, Ringer sau fiziologică. Pentru administrarea transmucoasă, penetranții se apropie de bariera de a fi permise pentru utilizare în formulare. Așa penetranți ca DMSO, sau polietilenglicol, sunt cunoscuți în literatură.

20 Pentru administrarea *per os* componenții pot fi alcătuiți ușor prin combinarea componenților activi cu recipienții farmaceutici acceptabili cunoscuți în literatură. Astfel de recipienți oferă componenților invenției posibilitatea să fie elaborați ca pastile, granule, drajeuri, capsule, lichide, geluri, siropuri, terci, suspensii acceptabile pentru utilizarea *per os*. Preparatele farmacologice pentru utilizare orală pot fi preparate utilizând excipientul solid, opțional mărunțind mixtura rezultată și prelucrând mixtura granulelor, după adăugarea auxiliarelor acceptabile pentru obținerea nucleului pastilelor sau drajeurilor. Excipienții compatibili sunt, în special, ca zaharurile, incluzând lactoza, zaharoza, manitolul sau sorbitolul; preparatele de celuloză, precum, amidonul de porumb, grâu, orez, cartofi, gelatină, gumă tragacănă, metil celuloză, hidroxilpropilmetilceluloză, carbometilceluloză sodică și/sau polimeri fiziologic acceptabili, precum polivenilpirolidon (PVP). La dorință, pot fi adăugați agenții dezintegranți, precum polivenil pirolidon cu legături transverse, agar sau acid alginic, sau sarea acestuia, precum alginat de sodiu.

30 Nucleele drajeurilor sunt stratificate. În acest scop, soluțiile zaharoase concentrate pot fi utilizate cu conținut opțional de rășină arabică, talc, polivenil pirolidon, gel carbopolic, polietilen glicol, dioxid de titan, soluții glazurate și solvenți organici sau amestec de solvenți compatibili. Coloranții sau pigmenții pot fi adăugați la învelișul pastilelor sau drajeurilor pentru identificarea sau caracterizarea diferitor combinații ale dozelor componentului.

35 Compozițiile farmaceutice care pot fi utilizate pe cale orală includ capsule aderente confecționate din gelatină, precum și cele moi, ermetice confecționate din gelatină și plastifiator, precum glicerol sau sorbitol. Capsulele aderente pot conține ingrediente activi în amestec cu umpluturi precum lactoza, substanțe de legătură precum amidonul, lubrifiante, precum talcul sau stearat de magneziu și, opțional, stabilizatori. În capsulele moi, componenții activi pot fi dizolvați sau suspendați în lichide compatibile, precum uleiurile grase, parafina lichidă sau polietilene glicoli lichizi. În afară de aceasta pot fi adăugați stabilizatorii. Toate preparatele pentru administrarea orală urmează să fie în dozaj compatibil cu calea aleasă de administrare.

45 Pentru administrarea bucală, compozițiile trebuie să ia forma tabletelor sau pilulelor preparate prin metoda convențională.

Pentru administrarea prin inhalare, componenții pentru utilizare, în conformitate cu prezenta invenție, sunt eliberați sub formă de aerosol dintr-un ambalaj sub presiune sau pulverizator cu utilizarea gazului eliminator (propelant) compatibil, de exemplu, dihalorodifluorometan, triclorofluorometan, diclorotetrafluoroetan sau carbon dioxid. În cazul aerosolului sub presiune, unitatea doză poate fi determinată prin aplicarea valvei pentru eliminarea mărimii dozei aplicate. Capsulele sau conținutul fiolelor pentru utilizarea în inhalator poate fi preparată conținând un amestec de praf a compusului și praf-bază, precum lactoza sau amidonul.

50 Compozițiile farmaceutice pentru administrare parenterală includ soluții apoase a preparatului activ în formă hidrosolubilă. Adăugător, suspensiile componenților activi pot fi preparate după situație ca suspensii injectabile uleioase. Solvenții lipofili compatibili sau solvenții includ uleiuri grase precum ulei de susan sau esterii acizilor grași sintetici precum etil oleate, trigliceride sau liposomi. Suspensiile apoase pentru injecții pot conține substanțe, care sporesc viscozitatea suspensiei, precum carboximetilceluloză de sodiu, sorbitol sau dextran. Opțional, suspensiile pot să conțină, de asemenea, stabilizatori sau agenți compatibili, care sporesc solubilitatea componenților, pentru a permite prepararea soluțiilor înalt concentrate.

60

## MD 2447 F2 2004.05.31

11

Opțional, ingredientul activ poate fi sub formă de praf pentru formarea compoziției cu dizolvantul compatibil, de exemplu, apa nepirogenică sterilă, înainte de utilizare.

5 Componentele prezentei invenții pot fi preparate sub formă de compoziții rectale, precum supozitoriile sau clisterele de retenție, utilizând, de exemplu, bazele supozitoriilor convenționale precum grăsimi cocoa sau alte gliceride.

Compozițiile farmaceutice descrise aici pot conține, de asemenea, recipienti sau excipienți solizi în fază de gel. Exemplele unor asemenea recipienti sau excipienți includ, dar nu se limitează la calciu carbonat, calciu fosfat, diferite zaharuri, amidon, derivate ale celulozei, gelatină și polimeri, precum polietilene glicoli.

10 Compozițiile farmaceutice compatibile pentru utilizare în contextul prezentei invenții includ compozițiile unde ingredientii activi sunt conținuți în mărimi eficiente pentru a realiza obiectivul preconizat. În special, valoarea terapeutică eficientă reprezintă valoarea compusului eficient pentru a preveni și ameliora simptomele bolii.

15 Determinarea dozei terapeutice eficiente este eficacitatea, acestora descrise în literatură, în special, detaliat în descrierea dată.

Toxicitatea și eficacitatea terapeutică a compușilor descriși aici poate fi determinată de procedurile farmaceutice standarde în culturile celulare sau pe animalele experimentale, de exemplu, prin determinarea  $IC_{50}$  (concentrația care provoacă 50% inhibiție) și  $LD_{50}$  (doza letală care provoacă moartea a 50% animale testate) pentru componentul bolnavului. Datele obținute din aceste probe ale culturilor celulare și studiile asupra animalelor pot fi utilizate în prepararea limitei dozajului pentru utilizare umană. Dozajul poate varia în dependență de dozajul întrebuițat și calea de administrare. Prepararea exactă, calea administrării și dozajul pot fi alese de fiecare medic în parte, în vederea stării pacientului (vezi, de exemplu, Fingl, et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, 1975, p.1).

25 În dependență de severitatea și reactivitatea condițiilor de tratament, dozarea, de asemenea poate fi o singură administrare a compoziției slab eliminatoare, cu o cură de tratament cu durata de la câteva zile, până la câteva săptămâni sau până cura este realizată, sau până se obține micșorarea sau ameliorarea patologiei.

30 Doza compoziției care urmează a fi administrată depinde de subiectul supus tratamentului, severitatea patologiei, modalitatea administrării etc.

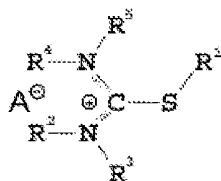
Utilizarea îndelungată a pastilelor sau capsulelor care conțin S-alchilisotioroniū poate continua și după acces, de exemplu, la persoanele care urmează a fi supuse chemoterapiei sau altor tratamente care sunt capabile de a provoca grețuri sau vomă, la femeile care știu că perioada premenstruală este de obicei urmată de grețuri sau migrenă, la acei bolnavi cu migrenă care simt „aura” și pot deosebi aceasta ca un stadiu de premigrenă. De asemenea, pastilele sau capsulele pot fi preparate în anumit sens că porțiile ingredientului activ este realizat imediat, pentru a aduce o ameliorare inițială a migrenei, pe când altă porție este realizată (efectuată) încet și în cantități dozate.

35 După cum este utilizat aici, termenul „ameliorarea inițială a migrenei” se referă la conducerea sau abolirea simptomelor migrenei în limitele valorilor timpului determinat, după administrare, în special, în prezenta invenție, în limitele a 10...60 minute după administrare.

40 Este preferabil ca fiecare din capsulele sau pastilele prezentei invenții să conțină între 10 și 300 mg, preferabil și între 20 și 200 mg, mult mai preferabil între 30 și 80 mg a componentului activ (derivatele S-alchilisotioroniului). După cum este utilizat aici, termenul „aproximativ (circa)” se referă la  $\pm 20\%$ .

45 În conformitate cu alt aspect al prezentei invenții, este propusă metoda preparării medicamentului anticefalgic, antimigrenos, antivomitiv. Metoda, în conformitate cu acest aspect a prezentei invenții, este efectuată prin intermediul amestecului, în calitate de ingredient activ, compusul având formula generală (I):

50



unde,

## MD 2447 F2 2004.05.31

12

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, constând de la unul până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare sau secundare, alcool primar, secundar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N, și S;

5 - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> - hidroxil, alchil ramificat linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchinil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

10 - A este anionul fiziologic acceptabil;

împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

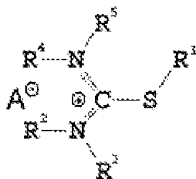
În conformitate cu varianta de realizare a prezentei invenții, metoda ulterioară include etapa ambalării medicamentului și identificării medicamentului cu acțiune antimigrenosă, anticefalgică, antivomitivă, după cum este descris anterior. Identificarea medicamentului ca anticefalgic, în special, ca agent antimigrenos sau ca agent antivomitiv, sunt indicații noi pentru administrarea derivaților S-alchilisotioroniului, care este cunoscut ca agent hipertensiv și nu este indicat actualmente pentru tratarea sau ameliorarea simptomelor de cefalee, migrenă și grețuri.

15

În alt aspect al prezentei invenții este propusă metoda tratării cefaleei, migrenei sau grețurilor.

20 Metoda, în conformitate cu acest aspect al prezentei invenții, este efectuat prin administrarea bolnavului a unei doze terapeutice eficiente de component având formula generală (I):

25



30

unde:

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unul până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare, secundare, alcool primar, secundar sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N, și S;

35

- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> -- hidrogen, hidroxil, alchil inferior, linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchinil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

40

- A este anionul fiziologic acceptabil;

împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

Este necesar de menționat, că în probele clinice descrise detaliat în secțiunea „Exemple” ce urmează, subiecții au fost apreciați pentru răspunsul lor și pentru efectul benefic al S-etilisotioroniului dietilfosfat. Pe neașteptate, acești subiecți au demonstrat un efect impresionant, benefic al pastilelor, care au fost administrate în timpul crizei migrenoase. Doza administrată a fost substanțial mai mică decât doza orală eficientă, care este utilizată pentru tratarea hipertensiunii (care este de circa 100mg). Mai mult ca atât, pastila a fost găsită în stare să reducă simptomele migrenei într-un interval de timp relativ scurt, circa de 45 minute, în mediu, în timp ce pacientul a fost în vârful accesului de migrenă.

50

Pe lângă eliminarea cefaleei acute, pastila înlătură, de asemenea, senzația neplăcută de grețuri, fotofobie și a îmbunătățit focusarea vederii. A fost demonstrat ca pastila (medicamentul) a avut un efect rapid și prolongat. În afară de aceasta, modul rapid de acțiune denotă o absorbție rapidă a preparatului. Plus la toate, nu au fost menționate efecte adverse.

55

Aceste rezultate sunt extrem de neașteptate. Vom menționa în această legătură că preparatele antimigrenă acționează mai rapid atunci, când sunt administrate pe cale orală. De asemenea, indiferent cum este administrat, înlăturarea terapeutică a migrenei nu este, de obicei, obținută utilizând preparatele antimigrenă recunoscute. La administrarea orală, preparatele antimigrenă recunoscute acționează mult mai încet, decât când sunt administrate parenteral, așa că alinarea durerii poate să nu fie înregistrată și până peste 2...3 ore după administrare.

60

După cum este utilizat aici, termenul „valoarea terapeutică activă” sau „terapeutic eficientă”, ca dozaj al preparatului, se referă la dozajul care asigură răspunsul farmacologic specific pentru pastila

## MD 2447 F2 2004.05.31

13

este administrată unui număr important de subiecți, în cazul necesității unui asemenea tratament. „Valoarea terapeutică eficientă” poate varia în dependență de starea fizică, vârsta pacientului și severitatea patologiei. Este important de accentuat că cefaleea migrenoasă nu este bine cunoscută, iar etiologia diferitor migrene variază, precum și reacția lor la diferite preparate. Astfel, referințele la

5 „răspuns farmacologic specific pentru care preparatul este administrat la un număr semnificativ de subiecți, în cazul necesității într-un asemenea tratament”, Bineînțeles că doza terapeutică eficientă, administrată unui subiect în parte în cazuri speciale, nu întotdeauna vor înlătura accesele de migrenă sau vor ameliora cefaleea migrenoasă actuală, deși asemenea dozaj este apreciat în literatura specializată ca „valoare terapeutică eficientă”.

10 Termenul „efect prolongat”, în relație cu S-etilisotioroniului dietilfosfat, se referă la perioada de înjumătățirea lui farmaceutică. Trebuie de menționat în această privință, că în raporturile cazurilor descrise în secțiunea „Exemple” care urmează, accesul de migrenă a fost înlăturat în interval de minute după administrarea preparatului și, în cazurile înregistrate n-a fost nevoie de tratament suplimentar.

15 Probele clinice preliminare au evidențiat alte două importante probleme relatate la „recidiva” cefaleei și la efectele adverse ale preparatelor antimigrenă aflate la moment în vânzare, câteva ore după administrare. Recidiva cefaleei, după un tratament inițial cu succes este o altă problemă a unor preparate antimigrenă accesibile la moment. Adică, după dozarea unui agent terapeutic cunoscut care a fost administrat bolnavului într-o valoare eficientă pentru tratamentul inițial al accesului migrenos, ameliorarea migrenei a fost observată, simptomele migrenei reapar din nou, la circa 1...8 ore după

20 prima ameliorare, până la 12...24 ore mai târziu. Cefaleea, care recidivează în circumstanțele descrise mai sus, este periodic și ciclic definită ca cefalee „recurentă”, „recidivantă”, „recurentă”, „rezultantă” sau „secundară”. Necătând la acești termeni, în prezent nu se știe dacă acest ultim termen de cefalee este o continuare a lanțului fiziologic a cauzelor, care provoacă cefaleea inițială, sau o nouă cefalee în rezultatul altei sau repetate cauze, dar neavând legătură cu patologia de bază. Probabil, rezultatul cefaleei este răspunsul la agenții terapeutici care inițial au fost eficienți în tratarea simptomelor inițiale ale migrenei. Termenii „recurent”, „recidivă”, „rezultant” și „secundar” (după cum este definit anterior) sunt considerați sinonimici, după cum sunt utilizate aici fără gradarea mecanismelor sau cauzelor cefaleei migrenoase.

25 În conformitate cu raportul cazului descris, acest fenomen nu a fost observat în timpul luării S-etilisotioroniului dietilfosfat.

30 Este necesar de menționat referitor la acest subiect, că accesele de migrenă sunt asociate cu dilatarea vaselor sanguine a capului, iar ameliorarea cefaleei migrenoase este asociată cu conducerea unei asemenea vasodilatații. Ca efect advers, agenții antimigrenosi pot cauza dereglarea fluxului sanguin (atât din cauza vasodilatației cât și din cauza vasoconstricției). Așadar, efectul terapeutic uimitor a S-etilisotioroniului dietilfosfat ca agent antimigrenos, împreună cu controlul asupra curentului anormal sanguin, este răspunsul pentru efectele negative ale simptomelor negative, fără efectele adverse, ale agenților cunoscuți ca antimigrenosi.

35 Plus la toate, S-etilisotioroniul dietilsulfat poate fi combinat reușit cu alt agent antimigrenos, precum derivatele ergotaminei, sau agonistul serotoninergic. Tratamentul combinat va necesita o valoare mai mică a fiecărei pastile, în timp ce adăugarea S-etilisotioroniului dietilfosfat la agenții terapeutici cunoscuți va provoca efectele secundare ale preparatelor cunoscute și va aduce o ameliorare inițială bolnavilor, în câteva minute.

40 După cum s-a menționat anterior, compusul este prevăzut pentru administrarea orală, injectabilă, inhalabilă sau transdermală.

45 Administrarea orală se efectuează prin intermediul pastilelor sau capsulelor, în care, doza preferabilă este în limitele între 10 și 200 mg a compusului, preferabil, între 20...70 mg a compusului și, în conformitate cu rezultatele clinice, este aproximativ de 50 mg a compusului. Astfel, valoarea terapeutică eficientă a compusului variază între 0,1 și 3,0 mg/kg corp, preferabil între 0,4 și 1,6 mg/kg corp, mai preferabil de la 0,5 și 1,2 mg/kg corp.

50 Limitele sus-menționate a dozelor terapeutic eficiente sunt selectate așa ca să cauzeze o ameliorare substanțială în simptomele migrenei, în limitele 15...60 min după administrare.

În varianta de realizare preferabilă a prezentei invenții, administrarea derivatei

S-alchilisotioroniului este efectuată la sau în timpul accesului migrenei.

55 Scopurile suplimentare, avantajele și caracteristicile noi ale prezentei invenții, vor fi aparente în exemplele ce urmează și fără limitarea lor. Plus la toate, fiecare din variantele de realizare și aspectele prezentei invenții, precum sunt descrise anterior și cum sunt revendicate în compartimentul „Revendicări” de mai jos, își vor găsi suportul experimental în exemplele ce vor urma.

*Exemple*

60 Referințele sunt făcute la următoarele exemple, care, împreună cu descrierile anterioare, ilustrează invenția, nelimitându-se la modelare.

# MD 2447 F2 2004.05.31

14

## Exemplul 1

Rezultatele probelor clinice în tratamentul accesului de migrenă cu Difetur cu administrare orală formulare în formă de pastile

### Protocolul studiului

5 Doze crescânde în studiu asupra inofensivității și eficacității pastilelor de Difetur pentru tratamentul accesului acut de migrenă.

#### 1. Scopul studiului

10 Scopul protocolului de studiu ce urmează este de a estima inofensivitatea și eficacitatea potențială a pastilelor Difetur (S-etilisotioroni dietilfosfat), în doze crescânde, începând cu 10 mg până la 50 mg, în tratamentul unui singur acces acut de migrenă. Studiul a fost preconizat ca un studiu deschis în selectarea populației subiecților clasificați conform IHS ca suferind de cefalee migrenoasă de intensitate moderată sau severă, fără aură. Studiul a fost elaborat în conformitate cu criteriile internaționale stabilite pentru evaluarea inofensivității și eficacității pentru tratamentul migrenei.

#### 2. Planul studiului

15 Studiul a fost executat în 5 grupuri experimentale. În conformitate cu criteriile IHS, au fost incluse în studiu numai pacientele femei diagnosticate cu migrenă fără aură. Fiecare grup era alcătuit din cinci bolnavi cu migrenă, tratați în perioada acutizării migrenei cu pastile de Difetur, în condiții de spital. Doza inițială de Difetur a fost de 10 mg (o pastilă), consecutiv ridicând-o la 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg. Numărul total de bolnavi înscriși era de 50. Bolnavii sunt spitalizați și urmează cel puțin 4 ore pentru aprecierea inofensivității, eficacității și posibilelor efecte adverse a Difeturului.

#### 3. Administrarea Pastilelor.

25 În primul grup de 10 bolnavi fiecare doză inițială de 10 mg a medicamentului studiat a fost administrată într-o singură pastilă. Doza de 50 mg a fost administrată în două pastile a câte 25 mg fiecare. Pastilele sunt individual împachetate în ambalaj special, identificând medicația de studiu ca pastilă de investigație. Fiecare doză crescândă este administrată la 10 bolnavi. Preparatul este administrat cu apă sub supravegherea medicului de serviciu.

#### 4. Evaluarea eficacității

##### 4.1 Obiectivul principal al eficacității este reducerea cefaleei.

30 Severitatea este gradată verbal în gradația de 4 puncte: severă (gradul 4), moderată (gradul 3), ușoară (gradul 2) și fără durere (gradul 1). Reușită este considerată reducerea severității cefaleei de la cefaleea severă sau moderată (gradul 3...4), la ușoară sau lipsa durerii (gradul 1...2).

##### 4.2 Obiectivul secundar este reducerea grețurilor, vomei și sensibilității la lumină și sunet.

Acestea au fost atribuite pentru prezența, absența sau dispariția, după cum a fost relatat de pacient.

#### Rezultatele studiului

35 Sumarul rezultatelor tratamentului cefaleei migrenoase (tratamentul inițiat pe parcursul accesului migrenos).

Tabelul 1

| No. | Dozajul <sup>1</sup> (mg) | Procentajul bolnavilor care au avut efect benefic în urma tratamentului | Timpul de care a fost nevoie pentru efect (min) |
|-----|---------------------------|---|---|
| 1   | 10                        | 0   | ----  |
| 2   | 20                        | 70  | 43  |
| 3   | 30                        | 70  | 58  |
| 4   | 50                        | 80  | 44  |

40

1. Doza Difetur-ului pe perioada tratamentului.

2. Ameliorarea cefaleei este considerată eficientă dacă pacientul a înregistrat reducerea cefaleei de la severă sau moderată (3...4) la ușoară sau lipsa durerii (gradul 1...2). [severitatea cefaleei: 1- lipsa durerii, 2-ușoară, 3-moderată, 4-severă].

45

3. Timpul după ingestia pastilei la care pacientul a înregistrat reducerea la gradul 1...2.

S-a descoperit că doze reduse de Difetur, care sunt ineficiente sau puțin eficiente la ameliorarea severității cefaleei migrenoase, sunt eficiente la reducerea sau lichidarea simptomelor grețurilor. Mai mult ca atât, s-a constatat că timpul până la ameliorare grețurilor a fost mai scurt decât cel pentru reducerea severității cefaleei. Aceasta demonstrează eficiența preparatului ca antiemetic.

50

Sumarul rezultatelor tratamentul vomei în timpul accesului de migrenă

Tabelul 2

| N | Dozajul <sup>4</sup> (mg) | Procentajul bolnavilor care au avut | Timpul de care a fost nevoie |
|---|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
|---|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|

## MD 2447 F2 2004.05.31

15

| o. |    | efect benefic în urma tratamentului | pentru efect (min) |
|----|----|-------------------------------------|--------------------|
| 1  | 10 | 70                                  | 28                 |
| 2  | 20 | 100                                 | 25                 |
| 3  | 30 | 100                                 | 29                 |
| 4  | 50 | 100                                 | 23                 |

1. Doza Difetur-ului pe perioada tratamentului

5. Procentul bolnavilor care au avut efect antivomitiv pozitiv în timpul administrării Difetur-ului.

6. Timpul după ingestia preparatului la care pacientul a înregistrat sfârșitul vomei.

5 **Exemplul 2.**

### **Doze multiple de Difetur pentru ameliorarea cefaleei migrenoase.**

#### **Raportul de cazul 1**

10 Subiectul fumează, femeie de 30 ani, prima dată diagnosticată cu migrenă clasică la vârsta de 17 ani. În rest - complet sănătoasă. Până acum doi ani în urmă, frecvența acceselor de migrenă a fost de 7 ori pe lună. Pe parcursul a ultimilor doi ani, ea a fost tratată cu diferite tipuri de medicamente cunoscute, cu succes minim sau fără succes. În legătură cu lipsa efectului medicamentelor, în timpul acceselor de migrenă, ea a încercat metode medicinale alternative.

15 Ca rezultat a tratamentului cu S-etilisotiuroniu dietilfosfat, frecvența acceselor migrenoase de care suferea s-a redus la circa trei pe lună. În afară de aceasta, natura acceselor de migrenă s-a schimbat, devenind de o intensitate mai mică. Efectul înregistrat a tratamentului cu S-etilisotiuroniu dietilfosfat în durerea migrenoasă a devenit semnificativ mai mic. În prezent, ea suportă aproximativ două accese de migrenă pe lună, mai des înainte de menstruație, în condiții de temperatură înaltă a mediului sau în cazul schimbărilor majore a timpului (mediului). Acestele din perioada premenstruală sunt de obicei mai lungi și mai acute decât alte accese de migrenă. Durata fiecărei acutizări de migrenă durează 24...72 ore.

20 Tratamentul medical efectuat în trecut: medicamentele cu care a fost tratată pacienta, până la tratamentul medical alternativ au fost: Temigran, Migralve, Imitrex și Zomig. Aceste tratamente au fost abandonate din cauza efectelor adverse serioase, incluzând tremur, tremurul mâinii, uscăciune în gură, grețuri și vomă.

25 Tratamentul cu S-etilisotiuroniu dietilfosfat.

30 Primul acces: subiectul a suferit acces de migrenă acută care a durat 72 ore. În pofida administrării medicamentelor prescrise, fiecare două ore, intensitatea durerii asociate migrenei nu se schimba. În ziua următoare subiectul a luat o doză unică de 50 mg de S-etilisotiuroniu dietilfosfat (două tablete a câte 25 mg fiecare). Pastila a fost luată pe stomacul gol; subiectul n-a mâncat și n-a băut nimic înainte de a înghiți pastila. Între 10 și 15 min după administrare, durerea a dispărut subit, la fel ca și alte simptome, care au apărut în timpul accesului de migrenă.

35 Al doilea acces (trei săptămâni mai târziu). Al doilea acces a început în timpul nopții. În ziua următoare subiectul a luat iarăși două pastile de S-etilisotiuroniu dietilfosfat (50 mg). De această dată, luarea pastilei a fost în timpul apogeului accesului de migrenă, după luarea mesei. În timp de 20 min cefalea s-a ameliorat, subiectul a fost în stare să focuseze privirea și a dispărut fotofobia. A fost înregistrată o mică cefalee dar de o intensitate redusă. Cu trei ore mai târziu, subiectul a luat încă două pastile de S-etiliorioniu dietilfosfat (50 mg). Peste 15 min durerea migrenoasă a dispărut.

40 Al treilea acces: (două săptămâni și jumătate după al doilea acces) accesul de migrenă a început pe drum la serviciu. O oră după acces, în timpul apogeului accesului de migrenă, subiectul a luat 2 pastile de S-etiliorioniu dietilfosfat (fiecare a câte 25 mg). Pastilele au fost luate pe stomacul gol. În decurs de 11 min, simptomele migrenei au dispărut.

Efecte adverse: efecte adverse în timpul administrării S-etiliorioniu dietilfosfat nu au fost observate.

#### **Exemplul 2.**

#### **Raportul de cazul 2.**

45 **Anamneza:** subiectul este o femeie de 34 ani, nefumătoare, suferindă de accese de migrenă pe parcursul a ultimilor doi ani. Frecvența acceselor de migrenă este de o dată pe lună, înaintea perioadei menstruale. Durerea apare în tâmples, sinusuri și se extinde în jos la mandibulă. Durata fotofobiei este de 48 ore. Până prezent, subiectul nu a luat tratament medical specific și utiliza pastile analgezice tradiționale.

50 **Tratamentul medical din trecut:**

Ameliorarea durerilor cu pastile tradiționale (analgezice).

#### **Tratamentul cu S-etilisotiuroniu dietilfosfat:**

55 **Primul acces:** accesul migrenos acut s-a produs dimineața, simptomele înrăutățindu-se pe parcursul zilei. Chiar înainte de amiază, subiectul a luat o pastilă de S-etilisotiuroniu dietilfosfat (25 mg). Nu s-a observat nici o schimbare substanțială în durerea migrenoasă. Două ore mai târziu, subiectul a luat încă

## MD 2447 F2 2004.05.31

16

două pastile de S-etilisotioroniu dietilfosfat (fiecare a câte 25 mg). Cu 10 minute mai târziu, durerea migrenoasă a dispărut.

5 **Al doilea acces:** (circa patru săptămâni după primul acces) accesul migrenos a debutat ca o consecință a timpului foarte cald. Intensitatea acestui acces a fost mai mare decât a acceselor migrenoase obișnuite. Dimineața, subiectul a luat 2 pastile de S-etilisotioroniu dietilfosfat (50 mg), pe stomacul gol. În timp de 20 minute după administrarea S-etilisotioroniu dietilfosfat, s-a observat o ameliorare substanțială a durerilor migrenoase. Cu 15 min mai târziu durerile au dispărut. Mai târziu de această zi, după amiază, subiectul a simțit o mică durere. În acest răstimp, subiectul și-a autoadministrat preparate analgezice și durerea a dispărut.

10 **Efecte adverse:** efecte adverse în timpul luării a 25 mg sau 50 mg de S-etilisotioroniu dietilfosfat nu au fost detectate.

### **Discuția rezultatelor**

15 Ambele cazuri înregistrate, în special primul caz, indică un impresionant, neașteptat efect benefic al S-etilisotioroniu dietilfosfat administrat în timpul accesului de migrenă. Doza eficientă a fost de circa jumătate din doza eficientă utilizată în tratamentul hipertensiunii (care este aproximativ 50...100 mg). Mai mult ca atât, pastila s-a dovedit a fi foarte eficientă pentru eliminarea simptomelor migrenoase pe parcursul a mai puțin de 20 min, în timp ce subiectul se afla în apogeul accesului de migrenă. În afară de înlăturarea cefaleei acute, pastila înlătură, de asemenea, grețurile și senzațiile neplăcute de fotofobie și sporește focusarea vederii. Efectele remarcabile a pastilelor s-au repetat de trei ori în cazul primului subiect și de două ori în cazul bolnavului al doilea. Se pare că preparatul este mai eficient când este administrat pe stomacul gol. În plus, nu au fost înregistrate efecte adverse.

20 Astfel, putem concluziona că S-etilisotioroniu dietilfosfat este un preparat eficient pentru tratamentul și ameliorarea simptomelor migrenei. El are un mod rapid de acțiune, doză eficientă redusă și, în conformitate cu cazurile descrise, este lipsit de efecte adverse.

### **Exemplul 3**

#### **Antivomitiv în testul pe animale**

25 Efectul componentelor antivomă este testat pe dihori, în conformitate cu metoda cunoscută descrisă de Florezyk, Schurig și Bradnet (Cancer Treatment Report, 1982 66(1) 187-9) și generalizat ulterior. Atât compusul testat, cât și cisplatina sunt preparate și administrate în soluție fiziologică.

30 1. -control – fără compusul testat

voma este indusă la o grupă de 6 masculi de dihor cu greutatea între 1.5...2 kg, prin administrarea intravenoasă a cisplatinei la doza de 10 mg/kg. Debutul vomei decurge între 30 și 75 min după injectare, iar pe perioada de două ore, numărul vomitărilor/senzațiilor de vomitare este în limita de 30...60 (în mediu 40 vome/senzații de vomitare în 2 ore). Schimbările de comportament caracteristice vomei sunt de asemenea notate (descrise).

35 2. - cu compusul testat

compusul testat este administrat unui grup de 6 masculi de dihor (1,5...2 kg) prin administrarea intravenoasă a dozelor de 0,01; 0,1 și 1mg/kg, imediat administrării anterioare a cisplatinei descrise anterior. Animalele sunt sub observație în decurs de 3 ore.

40 Efectul compusului testat la vomă este de asemenea evaluat urmând administrarea intraperitoneală, utilizând procedurile similare descrise anterior.

Astfel cisplatina este administrată intraperitoneal la un grup de masculi de dihor, în doza de 5...10 mg/kg, timpul debutului vomelor și numărul epizodelor de vomă sunt înregistrate. În al doilea grup al masculilor de dihor compusul testat este administrat în doza de 1mg/kg și anume cu 30 min înainte și 1

45 oră după administrarea intraperitoneală a cisplatinei.

### **Exemplul 4**

#### **1. Sumarul Studiului**

50 scopul următorului protocol de investigare a fost de a evalua inofensivitatea și eficacitatea potențială a soluției de Difetur 10% pentru injecție, în doză de 0,6mg/kg, la tratamentul unui singur acces de migrenă. Studiul a fost proiectat ca studiu deschis în populația selectată a subiecților clasificați în conformitate cu criteriile IHS ca suferind de cefalee migrenoase de intensitate moderată sau severă, fără aură. Studiul a fost efectuat în conformitate cu criteriile internaționale stabilite pentru evaluarea inofensivității și eficacității pentru tratamentul migrenei.

#### **2. Administrarea preparatului**

55 Difeturul a fost prezentat ca soluție de 10% (100 mg/ml) în fiolă de 1 ml. El a fost dizolvat în 100 ml de soluție fiziologică, în picurătoare, înainte de tratament. Doza Difetur-ului de 0,6 mg/kg, a fost administrată prin picurătoare, timp de 10 min.

#### **3. Evaluarea eficacității**

60 Severitatea cefaleei a fost gradată în scara de 5 puncte: foarte severă (gradul 4), severă (gradul 3), moderată (gradul 2), ușoară (gradul 1) și fără durere (gradul 0). Reușită se considera reducerea

## MD 2447 F2 2004.05.31

17

severității cefaleei de la foarte severă, severă sau moderată (gradul 4...2), la ușoară sau fără durere (gradul 1...0).

#### 4. Rezultatele studiului

13 bolnavi cu cefalee de diferite grade de severitate au fost incluși în studiu. Exceptând o persoană, la care nu s-a observat ameliorarea a cefaleei, restul persoanelor au avut o ameliorare semnificativă a cefaleei. Eficacitatea și timpul în care a apărut efectul sunt prezentate în tabelul ce urmează:

Sumarul rezultatelor în tratamentul migrenei IV

Tabelul 3

| Gradul cefaleei | Num. bolnavilor | Procentajul bolnavilor care au avut efect benefic de la tratament | Timpul trecut până la apariția efectului |
|-----------------|-----------------|---|--|
| 4               | 1               | 100%  | 50%                                      |
| 3               | 4               | 100%  | 25,5%                                    |
| 2               | 8               | 87%   | 13,7%                                    |

10

1. Reușită a fost considerată reducerea severității cefaleei de la foarte severă, severă sau moderată (gradul 4...2) la ușoară sau fără durere (gradul 1...0).
2. Timpul după inițierea tratamentului, după care pacientul înregistra o reducere a cefaleei până la gradul 1...0 de severitate.

15

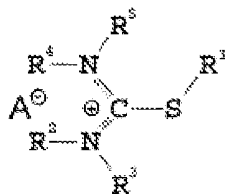
În pofida faptului că invenția a fost descrisă cu variante de realizare specifice, este evident că multe alternative, modificări și variații vor fi aparente în stadiul anterior. Astfel, am intenționat de a cuprinde toate alternativele, modificările și variațiile asemănătoare care se referă la esența și la limitele extreme ale revendicărilor anexate. Toate publicațiile, invențiile și aplicațiile invențiilor menționate în această specificație sunt incorporate în întregime în referințe și în specificație, în același mod ca și fiecare publicație individuală, invenție sau aplicație de invenție au fost indicate specific și individual pentru a fi introduse aici prin referințe. În afară de aceasta, citarea sau identificarea oricărei referințe din această cerere urmează a nu fi construită ca admisiune, că asemenea referințe sunt disponibile în calitate de stadiul anterior în prezenta invenție.

25

#### (57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică pentru tratamentul cefaleei, migrenei, grețurilor sau vomei, care conține, în calitate de ingredient activ, compusul cu formula:

30



35

40

unde:

- R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unu până la opt atomi de carbon, opțional substituți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N și S;

45

- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> - hidrogen, hidroxi, alchil linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

50

- A<sup>+</sup> - un anion fiziologic acceptabil

împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

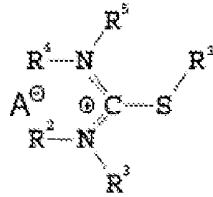


## MD 2447 F2 2004.05.31

19

metafosfat de S-isopropilisotiouroni;  
isopropilfosfit de S-isopropilisotiouroni;  
dibutilfosfat de S-butilisotiouroni;  
isobutilfosfit de S-isobutilisotiouroni.

- 5 13. Utilizarea, conform revendicării 10, unde medicamentul antimigrenic este formulat pentru administrare orală, injectabilă, prin inhalație, transmucos sau transdermal.
14. Utilizarea, conform revendicării 14, unde medicamentul este formulat ca pastile, capsule sau fiole.
- 10 15. Utilizarea, conform revendicării 15, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 10 ... 300 mg de compus.
16. Utilizarea, conform revendicării 15, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 20 ... 200 mg de compus.
17. Utilizarea, conform revendicării 15, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 40 ... 80 mg de compus.
- 15 18. Metodă de tratare a cefaleei sau migrenei, care include etapele administrării subiectului doza terapeutică efectivă de compus cu formula:



- 20 unde:
- 30 - R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unu până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N și S;
- 35 - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> - hidrogen, hidroxi, alchil linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxi alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.
- 40 - A<sup>-</sup> - un anion fiziologic acceptabil  
împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.
- 45 19. Metodă, conform revendicării 19, în care anionul fiziologic acceptabil menționat este selectat din grupa ce constă din anion derivat din acidul ce conține fosfor, esterul acidului ce conține fosfor, amidele acidului ce conține fosfor, acetat, adipat, alginat, citrat, aspartat, benzoat, benzenesulfonat, bitartrat, bisulfat, butirat, camforat, camforsulfonat, digluconat, glicerofosfat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, 2-hidroxiitanesulfonat, isotionat, lactat, maleat, metanesulfonat, nicotinat, 2-naftalenesulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-fenilpropionat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tiocianat, fosfat, glutamat, bicarbonat, p-toluenesulfonat, clorură, bromură, iodură și undecanoat.
20. Metodă, conform revendicării 19, unde compusul este selectat din grupa ce conține:
- 50 metilfosfit de S-metilisotiouroni;  
dimetilfosfat de S-metilisotiouroni;  
metafosfat de S-etilisotiouroni;  
etilfosfit de S-etilisotiouroni;  
dietilfosfat de S-etilisotiouroni;  
propilfosfit de S-propilisotiouroni;
- 55 metafosfat de S-isopropilisotiouroni;  
isopropilfosfit de S-isopropilisotiouroni;  
dibutilfosfat de S-butilisotiouroni;  
isobutilfosfit de S-isobutilisotiouroni.
- 60 21. Metodă, conform revendicării 19, unde compusul este formulat pentru administrare orală, injectabilă, prin inhalație, transmucos sau transdermal.

## MD 2447 F2 2004.05.31

20

22. Metodă, conform revendicării 22, unde compusul este formulat ca pastile, capsule sau fiole pentru injecții.

23. Metodă, conform revendicării 23, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 10 ... 300 mg de compus.

5 24. Metodă, conform revendicării 23, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 20 ... 200 mg de compus.

25. Metodă, conform revendicării 23, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 30 ... 80 mg de compus.

10 26. Metodă, conform revendicării 19, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,1 ... 3,0 mg/kg corp.

27. Metodă, conform revendicării 19, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,4 ... 1,6 mg/kg corp.

28. Metodă, conform revendicării 19, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,5 ... 1,2 mg/kg corp.

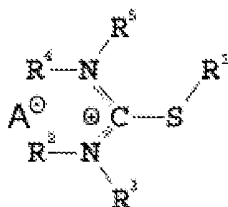
15 29. Metodă conform revendicării 21, unde compusul menționat este dietilfosfat de S-etilisotiouroniu.

30. Metodă, conform revendicării 19, unde doza terapeutică efectivă este selectată în așa mod că până la o oră după administrare substanțial să se determine o ameliorare a simptomelor migrenei.

20 31. Metodă, conform revendicării 19, unde etapele menționate de administrare a compusului sunt efectuate după accesul de cefalee sau migrenă.

32. Metodă, conform revendicării 19, unde etapele menționate de administrare a compusului sunt efectuate în timpul accesului de cefalee sau migrenă.

25 33. Metodă de prevenire sau ameliorare a grețurilor sau vomei, care conține etapele administrării subiectului dozele terapeutice efective ale compusului având formula:



unde:

40 - R<sub>1</sub> este alchilena lineară sau ramificată, saturată sau nesaturată, conținând de la unu până la opt atomi de carbon, opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupa constituită din halogen, amine primare, secundare sau terțiare, alcool primar, secundar sau terțiar, sau întrerupt de unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupa care constă din O, N și S;

45 - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> și R<sub>5</sub> - hidrogen, hidroxi, alchil linear sau ramificat, alchenil inferior linear sau ramificat, alchil inferior linear sau ramificat, alcoxi inferior, alcoxi alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, tioalcoxi inferior, nitro, amino, ciano, sulfonil, haloalchil, carboariloxi, carboalchilariloxi, alchil sulfoxid, aril sulfoxid, alchil sulfon, aril sulfon, alchil sulfat, aril sulfat, sulfonamid, tioalchil, opțional substituite de halogen.

- A<sup>⊖</sup> - un anion fiziologic acceptabil

împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil sau diluant.

50 34. Metodă, conform revendicării 34, în care anionul fiziologic acceptabil menționat este selectat din grupa ce constă din anion derivat din acidul ce conține fosfor, esterul acidului ce conține fosfor, amidele acidului ce conține fosfor, acetat, adipat, alginat, citrat, aspartat, benzoat, benzenesulfonat, bitartrat, bisulfat, butirat, camforat, camforsulfonat, digluconat, glicerofosfat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, 2-hidroxiitanesulfonat, isotionat, lactate, maleat, metanesulfonat, nicotinat, 2-naftalenesulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-fenilpropionat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tiocianat, fosfat, glutamat, bicarbonat, p-toluenesulfonat, clorură, bromură, iodură și undecanoat.

55 35. Metodă, conform revendicării 34, unde compusul este selectat din grupa ce conține:

metilfosfit de S-metilisotiouroniu;

dimetilfosfat de S-metilisotiouroniu;

metafosfat de S-etilisotiouroniu;

60 etilfosfit de S-etilisotiouroniu;

dietilfosfat de S-etilisotiouroniu;

## MD 2447 F2 2004.05.31

21

- propilfosfit de S-propilisotiouroniu;  
metafosfat de S-isopropilisotiouroniu;  
isopropilfosfit de S-isopropilisotiouroniu;  
dibutilfosfat de S-butilisotiouroniu;  
5 isobutilfosfit de S-isobutilisotiouroniu.
36. Metodă, conform revendicării 34, unde compusul este formulat pentru administrare orală, injectabilă, prin inhalație, transmucos sau transdermal.
37. Metodă, conform revendicării 34, unde compusul este formulat ca pastile, capsule sau fiole.
- 10 38. Metodă, conform revendicării 38, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 10 ... 300 mg de compus.
39. Metodă, conform revendicării 38, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 20 ... 200 mg de compus.
40. Metodă, conform revendicării 38, unde fiecare pastilă, capsulă sau fiolă conține 30 ... 80 mg de compus.
- 15 41. Metodă, conform revendicării 34, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,1 ... 3,0 mg/kg corp.
42. Metodă, conform revendicării 34, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,4 ... 1,6 mg/kg corp.
- 20 43. Metodă, conform revendicării 34, unde doza terapeutică efectivă variază între 0,5 ... 1,2 mg/kg corp.
44. Metodă, conform revendicării 36, unde componentul este dietilfosfat de S-etilisotiouroniu.
45. Metodă, conform revendicării 34, unde compusul menționat este administrat împreună sau înaintea administrării agentului sau tratamentului anticanceros.
- 25 46. Metodă, conform revendicării 46, unde agentul sau tratamentul anticanceros se referă la chimioterapie sau radioterapie.

### (56) Referințe bibliografice:

1. WO9813036 1998.04.02

**Șef Secție:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

GROȘU Petru

**Redactor:**

UNGUREANU Mihail

## RAPORT DE DOCUMENTARE

|   |  |  |
|---|--|--|
| (21) Nr. depozit: a 2002 0139   | (85) Data fazei naționale PCT: 2001.11.20                                      |  |
| (22) Data depozit: 2001.08.30   | (86) Cerere internațională PCT: PCT/IL01/00817<br>2001.08.30                   |  |
| <p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 60229812; 144632 32) data : 2000.09.05; 2001.07.30 33) țara :US; IL<br/> (51)<sup>7</sup> : A 61 K 31/155, 31/66; A 61 P 25/06</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p><b>Titlul</b> : Compoziție farmaceutică, utilizarea ei și metodă de tratare a cefaleei, migrenei, grețurilor și vomiei</p> <p>(71) Solicitantul : MEDITOR PHARMACEUTICALS LTD, IL<br/> Termeni caracteristici : S-alchilisotiouroni</p> |  |  |
| I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))   |  |  |
| Int. Cl. <sup>7</sup> A 61 K 31/155, 31/66; A 61 P 25/06<br>MD 1994-2003 – baza de date<br>EA 1995-2003 – Buletine Oficiale<br>SU 1970-1991 – certificate de autor  |  |  |
| II. Documente considerate ca relevante  |  |  |
| Categoria*  | Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente | Numărul revendicării vizate  |
| A   | MD 263 1995.08.31  | 1  |
| A   | MD 586 1996.07.31  | 1  |
| A   | MD 1138 1999.01.31   | 1  |
| A   | MD 1223 1999.05.31   | 1  |
| A   | MD 1431 2000.05.31   | 1  |
| <input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II  |  | <input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează  |
| * categoriile speciale ale documentelor consultate:   |  | P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate  |
| A - document care definește stadiul anterior general  |  | T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției   |
| E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data  |  | X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă  |
| L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul)   |  | Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate |
| O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă   |  | & - document care face parte din aceeași familie de documente  |
| Data finalizării documentării   |  | 2004-03-16   |
| Examinatorul  |  | GROSU Petru  |