(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292434 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.14

(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4709*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ БЫСТРОДИСПЕРГИРУЕМАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА РИМЕГЕПАНТА

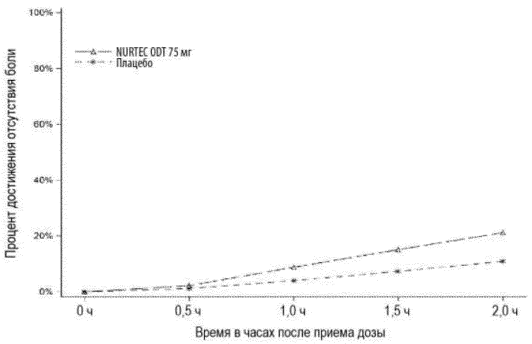
(31) **62/982,456**
(32) **2020.02.27**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/019825**
(87) **WO 2021/173936 2021.09.02**

(71) Заявитель:
БИОХАВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:
Корик Владимир, Конвей Чарльз М., Круп Роберт, Фрост Марианне (US)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) В настоящем изобретении представлена быстродиспергируемая лекарственная форма для пероральной доставки, где быстродиспергируемая лекарственная форма включает римегепант. Также представлен способ доставки римегепанта субъекту, при этом способ включает пероральное введение субъекту быстродиспергируемой лекарственной формы, включающей римегепант.



202292434 A1

202292434 A1

ПЕРОРАЛЬНАЯ БЫСТРОДИСПЕРГИРУЕМАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА РИМЕГЕПАНТА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Даннаязаявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/982456, поданной 27 февраля 2020 г., и все полученные из нее преимущества в соответствии с 35 U.S.C. § 119, содержание которой включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данноеизобретение относится к фармацевтическим композициям (5S,6S,9R)-5-амино-6-(2,3-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилата (римегепант), антагониста рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP). В частности, настоящее изобретение относится к пероральной быстродиспергируемой лекарственной форме римегепанта, которая может быть использована для лечения связанных с CGRP нарушений, таких как мигрень.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Мигрень представляет собой хроническое и изнурительное расстройство, характеризующееся повторяющимися приступами продолжительностью от четырех до 72 часов с многочисленными симптомами, включая обычно односторонние пульсирующие головные боли от умеренной до сильной интенсивности, которые сопровождаются тошнотой или рвотой, и/или чувствительностью к звуку (фонофобия) и чувствительностью к свету (фотофобия). Мигрени часто предшествуют преходящие неврологические предупреждающие симптомы, известные как ауры, которые обычно включают визуальные нарушения, такие как мерцающие огни, но могут также включать онемение или покалывание в некоторых частях тела. Мигрень является широко распространенным и инвалидизирующим заболеванием. По данным Фонда исследований мигрени, мигрень является третьим по распространенности заболеванием в мире, а в исследовании «Глобальное бремя заболеваний 2015» мигрень занимает седьмое место среди специфических причин недееспособности во всем мире. По данным Фонда исследования

мигрени, в США около 36 миллионов человек страдают от приступов мигрени. Хотя большинство людей страдают от приступов мигрени один или два раза в месяц, более 4 миллионов человек страдают хронической мигренью, которая определяется как наличие не менее 15 суток головной боли в месяц, из которых не менее восьми представляют собой мигрень в течение более трех месяцев. Другие страдают эпизодической мигренью, для которой характерно менее 15 суток мигрени в месяц. У людей с эпизодической мигренью со временем может развиться хроническая мигрень. Приступы мигрени могут длиться от четырех часов до трех суток. Более 90% людей, страдающих от приступов мигрени, не могут работать или нормально функционировать во время приступа мигрени, при этом у многих наблюдаются сопутствующие заболевания, такие как депрессия, тревога и бессонница. Кроме того, страдающие мигренью часто испытывают сопутствующую тошноту и испытывают отвращение к употреблению пищи или жидкости во время приступа.

CGRP (кальцитонин-ген-связанный пептид) представляет собой нейропептид, состоящий из 37 аминокислот, который относится к семейству пептидов, включающий кальцитонин, адреномедуллин и амилин. У человека существуют две формы CGRP (α-CGRP и 13-CGRP), обладающие сходной активностью. Они различаются по трем аминокислотам и демонстрируют различное распределение. По меньшей мере два подтипа рецепторов CGRP также могут объяснять различную активность. Рецептор CGRP расположен в путях передачи болевого сигнала, внутричерепных артериях и тучных клетках, и считают, что его активация является определяющей в патофизиологии мигрени. Например, научные и клинические исследования показали: уровни CGRP в сыворотке крови повышаются во время приступов мигрени, внутривенное введение CGRP вызывает постоянную боль у страдающих мигренью и не страдающих мигренью, а лечение противомигренозными лекарственными средствами нормализует активность CGRP.

Возможное участие CGRP в мигрени послужило основой для разработки и клинических испытаний ряда соединений, включая, например, олцегепант (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT), телкагепант (Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ), уброгепант (Allergan plc, Dublin, Ireland), римегепант (Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd., New Haven, CT), галканезумаб (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN), фреманезумаб (Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel), эптинезумаб (Alder Biopharmaceuticals, Inc., Bothell, WA) и эренумаб (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA). Другим соединением, недавно изученным для лечения мигрени, является лазмидитан (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN).

В настоящее время врачи используют ряд фармакологических средств для купирования острого приступа мигрени. Исследование, опубликованное Американским обществом головной боли в 2015 году, показало, что препараты, признанные эффективными для купирования острого приступа мигрени, делятся на следующие классы: триптаны, производные эрготамина, нестероидные противовоспалительные препараты («НПВП»), опиоиды и комбинированные препараты. В настоящее время стандартом лечения острой мигрени считают назначение триптанов, которые являются агонистами серотониновых 5-$HT_{1B/1D}$ рецепторов. Триптаны были разработаны и одобрены для лечения острой мигрени в течение последних двух десятилетий. Первоначальное внедрение триптанов представляло собой переход к препаратам, более избирательно воздействующим на предполагаемую патофизиологию мигрени. Хотя триптаны составляют почти 80% противомигренозной терапии, назначаемой медицинскими работниками при посещении, такие проблемы, как неполный эффект или рецидив головной боли, остаются важными клиническими недостатками. Фактически, только около 30% пациентов из клинических исследований избавляются от боли через два часа после приема триптанов. Кроме того, триптаны противопоказаны пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными заболеваниями или со значительными факторами риска для них из-за потенциальной системной и цереброваскулярной вазоконстрикции, обусловленной эффектами 5-HT_{1B}. Кроме того, согласно исследованию, опубликованному в январе 2017 года в журнале *«Headache»*, примерно 2,6 миллиона человек, страдающих мигренью в США, имеют сердечно-сосудистые заболевания, состояния или процедуры, которые ограничивают потенциал триптанов в качестве варианта лечения.

Соответственно, остается значительная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении мигрени, которая может обеспечить повышенную пользу для пациентов по сравнению с существующими методами лечения. Кроме того, антагонисты рецепторов CGRP могут быть полезными фармакологическими агентами при расстройствах, связанных с другими нарушениями CGRP. В дополнение к мигрени такие расстройства могут включать кластерную головную боль (Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 1261-1268; Edvinsson *et al.* (1994) *Cephalalgia* 14, 320-327); хроническую головную боль напряжения (Ashina *et al.* (2000) *Neurology* 14, 1335-1340); боль (Yu *et al.* (1998) *Eur. J Pharmacol.* 347, 275-282); хроническую боль (Hulsebosch *et al.* (2000) *Pain* 86, 163-175); нейрогенное воспаление и воспалительную боль (Holzer (1988) *Neuroscience* 24, 739-768; Delay-Goyet *et al.* (1992) *Acta Physiol. Scanda.* 146, 537-538; Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); глазную боль (May *et al.* (2002) *Cephalalgia* 22, 195-196), зубную боль (Awawdeh *et al.* (2002) *Int. Endocrin. J* 35, 30-36), инсулиннезависимый сахарный диабет

(Molina *et al.* (1990) *Diabetes* 39, 260- 265); сосудистые расстройства; воспаление (Zhang *et al.* (2001) *Pain* 89,265); артрит, бронхиальную гиперреактивность, астму, (Foster *et al.* (1992) *Ann. NY Acad. Sci.* 657, 397-404; Schini *et al.* (1994) *Am. J Physiol.* 267, H2483-H2490; Zheng *et al.* (1993) *J Viral.* 67, 5786-5791); шок, сепсис (Beer *et al.* (2002) *Crit. Care Med.* 30, 1794-1798); опиатный абстинентный синдром (Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); толерантность к морфину (Menard *et al.* (1996) *J Neurosci.*. 16, 2342-2351); приливы жара у мужчин и женщин (Chen *et al.* (1993) *Lancet* 342, 49; Spetz *et al.* (2001) *J Urology* 166, 1720-1723); аллергический дерматит (Wallengren (2000) *Contact Dermatitis* 43, 137-143); псориаз; энцефалит, травму головного мозга, ишемию, приступ, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания (Rohrenbeck *et al.* (1999) *Neurobiol. Dis.* 6, 15-34); заболевания кожи (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), нейрогенное кожное покраснение, розацеозность и эритему кожи; тиннитус (Herzog *et al.* (2002) *J Membr. Biol.* 189,225); ожирение (Walker *et al.* (2010) *Endocrinology* 151, 4257-4269); воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, (Hoffman *et al.* (2002) *Scand. J Gastroenterol.* 37, 414-422) и цистит.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к лечению состояний, связанных с CGRP, *например*, мигрени, путем перорального введения пациенту фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте реализации фармацевтическая композиция может быть быстродиспергируемой фармацевтической композицией.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к достижению избавления от мигренозной боли у по меньшей мере 21,2% пациентов в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от наиболее беспокоящих симптомов в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к достижению избавления от наиболее беспокоящих симптомов у по меньшей мере 35,1% пациентов в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации наиболее беспокоящими симптомами могут быть фотофобия, тошнота, фонофобия или их комбинация.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к облегчению боли в течение 90 минут с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к облегчению боли в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к достижению облегчения боли у по меньшей мере 59,3% пациентов в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к длительному облегчению боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к достижению длительного облегчения боли у по меньшей мере 42,2% пациентов в течение от 2 до 48 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к длительному избавлению от боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к длительному избавлению от боли у по меньшей мере 13,5% пациентов в течение от 2 до 24 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к снижению использования препарата резервной терапии в течение 24 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к снижению использования препарата резервной терапии у не более 14,2% пациентов в течение 24 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к нормальной функции в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации введение фармацевтической композиции может приводить к сообщению о нормальной функции у по меньшей мере 38,1% пациентов в течение 2 часов с момента введения.

В варианте реализации суточная доза римегепанта может быть около 75 мг.

В варианте реализации фармацевтическая композиция может быть введена пациенту до 15 раз в течение периода 30 суток.

В варианте реализации фармацевтически приемлемая соль или римегепант может быть римегепанта гемисульфатом. Суточная доза римегепанта гемисульфата может быть около 85,65 мг.

В варианте реализации фармацевтическая композиция может дополнительно содержать бензиловый спирт, эвкалиптол, желатин, лимонен, маннит, ментол, ментон, ментилацетат, сукралозу, ванилин или их комбинацию.

В варианте реализации 1,3% или менее пациентов, получивших фармацевтическую композицию, могут испытывать тошноту.

В варианте реализации 0,15% или менее пациентов, получивших фармацевтическую композицию, могут испытывать гиперчувствительность.

В варианте реализации гиперчувствительность может включать одышку, сыпь или их комбинацию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего описания вариантов реализации изобретения, взятых в сочетании с сопроводительными фигурами, в которых:

на фиг. 1 изображен график зависимости процента достижения отсутствия боли от времени в часах после приема дозы, который иллюстрирует процент пациентов, достигших отсутствия боли в течение 2 часов в исследовании 1; и

на фиг. 2 изображен график зависимости процента достижения избавления от наиболее беспокоящих симптомов (MBS) от времени в часах после приема дозы, который иллюстрирует дополнительные конечные точки эффективности по отношению к мигрени в исследовании 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее подробное описание приведено для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники в осуществлении данного изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить изменения и вариации в описанные здесь варианты реализации изобретения без отклонения от сущности или объема данного раскрытия. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимает специалист в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации изобретения и не является ограничивающей.

Каждый из следующих терминов, использующийся в данной заявке, характеризуется значением, указанным ниже, если иное прямо не предусмотрено в данном документе. Дополнительные определения приведены по всей заявке. В тех случаях, если

термин не имеет конкретного определения в данном документе, этому термину придается значение, признанное специалистами в данной области техники, применяющими этот термин в контексте его использования при описании данного изобретения.

Формы единственного числа относятся к одному или более (*т. е.*, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту пункта, если в контексте четко не указано иное. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Используемый в данном документе термин «около» относится к значению или композиции, что находится в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от способа измерения или определения значения или композиции, *т. е.*, от ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В альтернативном варианте «около» может означать диапазон до 1%, 5%, 10% или 20% (*т. е.*, ±10% или ±20%) в зависимости от контекста заявки. Например, около 3 мг может включать любое число от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. Когда конкретные значения или композиции представлены в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, значение «около» следует принимать как находящееся в пределах приемлемой погрешности для данного конкретного значения или композиции.

Используемый в данном документе термин «введение» относится к физическому введению композиции, включающей терапевтический агент, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Введение также может быть осуществлено, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов времени и может представлять собой терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Термин «AUC» (площадь под кривой), используемый в данном документе, относится к общему количеству лекарственного средства, поглощенного или попавшего в организм субъекта. Как правило, AUC может быть получена математическим способом в виде графика концентрации лекарственного средства в организме субъекта с течением времени до тех пор, пока концентрация не станет несущественной. Термин «AUC» может также относиться к части AUC в определенные временные интервалы.

Используемый в данном документе термин «C_{max}» относится к максимальной концентрации лекарственного средства в крови, сыворотке, определенном участке или

тестовой области субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин «C_{max}» также относится к нормализованным по дозе соотношениям, если это указано.

Используемые в данном документе термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к применению одного способа лечения в дополнение к другому способу лечения. По существу, «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к применению одного способа лечения до, во время или после применения по отношению к субъекту другого способа лечения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме одного или нескольких описанных здесь соединений, которые типично представлены для повышения растворимости соединения в желудочном или гастроэнтеральном соке желудочно-кишечного тракта пациента, чтобы способствовать растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это возможно. Подходящие соли включают, например, соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и соли аммония, а также многочисленные другие кислоты и основания, хорошо известные в фармацевтической области.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или нечеловекоподобному животному. Термин «нечеловекоподобное животное» включает, но не ограничивается, позвоночных животных, таких как нечеловекоподобные приматы, овцы, собаки, и грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является человеком. Термины «субъект» и «пациент» в данном документе используются взаимозаменяемо.

Термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» агента (также иногда упоминаемого в данном документе как «лекарственное средство») относятся к любому количеству агента, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим агентом защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение выраженности симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов отсутствия симптомов заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности вследствие поражения заболеванием. Терапевтически эффективное количество агента может быть оценено с помощью различных способов, известных опытному специалисту, например, на людях во время клинических испытаний, в системах на животных моделях, предсказывающих эффективность на людях, или путем оценки активности агента в анализах in vitro.

Термин «T_{max}» относится ко времени или периоду после введения лекарственного средства, если максимальная концентрация (C_{max}) достигается в крови, сыворотке, определенном участке или тестовой области субъекта.

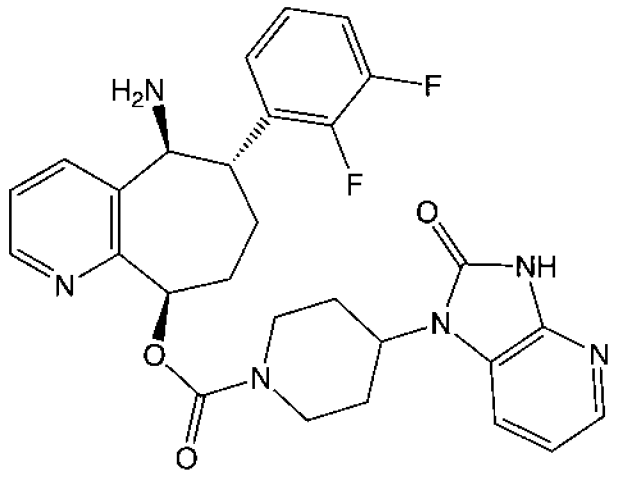
Термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще не диагностировано; (ii) ингибирование заболевания или состояния, *т. е.*, остановка его развития; облегчение заболевания или состояния, *т. е.*, вызывание регресса состояния; или (iii) облегчение или ослабление состояний, вызванных заболеванием, *т. е.*, симптомов заболевания. Лечение может использоваться в комбинации с другими стандартными методами лечения или самостоятельно. Лечение или «терапия» субъекта также включает любой тип вмешательства или процесс, осуществляемый на субъекте, или введение агента субъекту с целью обращения вспять, облегчения, улучшения, подавления, замедления или предотвращения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических показателей, связанных с заболеванием.

В отношении головной боли «лечение» представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов у субъекта. В рамках данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются одним или более из следующих: улучшение любого аспекта головной боли, включая уменьшение тяжести, ослабление интенсивности боли и других сопутствующих симптомов, снижение частоты рецидивов, повышение качества жизни людей, страдающих от головной боли, и снижение дозы других медицинских препаратов, необходимых для лечения головной боли, и снижение количества дней головной боли в месяц. При мигрени другие сопутствующие симптомы включают, но не ограничиваются тошнотой, рвотой и чувствительностью к свету, звуку и/или движению. При кластерной головной боли другие сопутствующие симптомы включают, но не ограничиваются отеками под или вокруг глаз, обильным слезотечением, покраснением глаз, ринореей или заложенностью носа и покраснением лица.

В целях данного раскрытия была сделана ссылка на публикацию в Управлении США по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Guidance for Industry, «Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment», февраль, 2018, что доступно по https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf. Термины, используемые в примерах, такие как, например, наиболее беспокоящие симптомы (MBS) и отсутствие боли, описаны в Руководстве FDA.

Исходные материалы, применимые для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению, являются коммерчески легко доступными или могут быть получены специалистами в данной области.

Данное изобретение охватывает пероральную быстродиспергируемую лекарственную форму римегепанта. Данное изобретение также охватывает способы модуляции CGRP и лечения пациентов с медицинскими состояниями, связанными с аберрантными уровнями CGRP или сигнализацией рецепторов CGRP, путем перорального введения композиций. Римегепант химически описан как (5S,6S,9R)-5-амино-6-(2,3-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат, и его структурной формулой является:



I

Римегепант описан, например, в WO 2011/046997, опубликованной 21 апреля 2011.

Выражение «быстродиспергируемая лекарственная форма», используемая в данном описании, относится к композициям, которые распадаются или диспергируются в течение от 1 до 60 секунд, предпочтительно от 1 до 30 секунд, более предпочтительно от 1 до 10 секунд и в частности от 2 до 8 секунд, после контакта с жидкостью. Жидкость предпочтительно представляет собой жидкость, находящуюся в ротовой полости, *т. е.*, слюну, как при пероральном введении.

В предпочтительном варианте реализации композиции по данному изобретению представляют собой твердые быстродиспергируемые лекарственные формы, содержащие твердую сеть активного ингредиента, римегепант и растворимый в воде или диспергируемый в воде носитель, содержащий рыбий желатин. Соответственно, носитель является инертным по отношению к активному ингредиенту. Сеть получают путем сублимации растворителя из композиции в твердом состоянии, композиция включает активный ингредиент и раствор носителя в растворителе. Лекарственные формы согласно

настоящему изобретению могут быть получены способом, раскрытым в Gregory *et al.*, патент Великобритании № 1548022, с применением рыбьего желатина в качестве носителя. Соответственно, исходную композицию (или примесь), содержащую активный ингредиент и раствор рыбьего желатинового носителя в растворителе, получали с последующей сублимацией. Сублимацию предпочтительно проводят путем сублимационной сушки композиции. Композиция может содержаться в пресс-форме в течение процесса сублимационной сушки с получением твердой формы любого желаемого очертания. Пресс-форма может быть охлаждена с помощью жидкого азота или твердого диоксида углерода на предварительной стадии перед внесением в нее композиции. После замораживания пресс-формы и композиции их далее подвергают действию сниженного давления и, при необходимости, контролируемому воздействию тепла для содействия сублимации растворителя. Пониженное давление, применяемое в процессе, может быть ниже около 4 мм Hg, предпочтительно ниже около 0,3 мм Hg. Затем высушенные сублимацией композиции могут быть удалены из пресс-формы по желанию или храниться в ней до последующего использования.

При использовании данного процесса с активными ингредиентами и рыбьим желатином в качестве носителя получают твердую быстродиспергируемую лекарственную форму, обладающую преимуществами, связанными с использованием рыбьего желатина, описанного в настоящем документе. Как правило, рыбий желатин распределяется по категориям как получаемый из холодноводных и тепловодных рыбных источников, а также на желирующий и нежелирующий. Нежелирующий сорт рыбьего желатина, по сравнению с желирующим рыбьим желатином и бычьим желатином, содержит меньшее количество аминокислот пролина и гидроксипролина, которые, как известно, связаны со сшивающими свойствами и желирующей способностью. Негелеобразующий рыбий желатин может сохраняться при концентрации раствора до около 40%, а также при температуре до 20°C. В аспекте данного изобретения рыбий желатин, используемый в соответствии с данным изобретением, предпочтительно получают из холодноводных рыбных источников, и он представляет собой рыбий желатин негелеобразующего типа. Более предпочтительно, в одном аспекте данного изобретения используют негидролизованную форму негелеобразующего рыбьего желатина. В альтернативном варианте реализации может быть использован высушенный распылением негидролизованный негелевый рыбий желатин. Рыбий желатин, пригодный для использования в данном изобретении, является коммерчески доступным.

Композиции согласно данному изобретению могут также содержать, помимо активного ингредиента и рыбьего желатинового носителя, другие матрицеобразующие

агенты и вторичные компоненты. Матрицеобразующие агенты, подходящие для использования в данном изобретении, включают материалы, полученные из животных или растительных белков, такие как другие желатины, декстрины и белки сои, пшеницы и семян псиллиума; камеди, такие как аравийская, гуаровая, агаровая и ксантановая; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагинаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; и комплексы полипептид/белок или полисахарид, такие как комплексы желатин-аравийская камедь.

Другие материалы, которые также могут быть включены в быстрорастворимые композиции по данному изобретению, включают сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, содержащие от 2 до 12 атомов углерода, такие как глицин, L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин. Один или более матрицеобразующих агентов могут быть включены в раствор или суспензию перед застыванием (замораживанием). Матрицеобразующий агент может присутствовать в дополнение к поверхностно-активному веществу или при его исключении. Помимо формирования матрицы, матрицеобразующий агент может способствовать поддержанию дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно полезно в случае активных агентов, которые недостаточно растворимы в воде и, таким образом, должны быть суспендированы, а не растворены. Вторичные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, усилители вязкости, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или маскирующие вкус вещества, также могут быть включены в быстрорастворимые композиции. Подходящие красители включают красные, черные и желтые оксиды железа и красители FD & C, такие как FD&C синий № 2 и FD&C красный № 40, доступные от Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают мятный, малиновый, лакричный, апельсиновый, лимонный, грейпфрутовый, карамельный, ванильный, вишневый, виноградный ароматические добавки и их комбинации. Подходящие модификаторы pH включают пищевые кислоты и основания, такие как лимонная кислота, виннокаменная кислота, фосфорная кислота, хлороводородная кислота, малеиновая кислота и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие агенты, маскирующие вкус, включают, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения с включением циклодекстрина, адсорбаты или микрокапсулированные активные вещества.

Типичным путем введения быстродиспергируемой лекарственной формы по данному изобретению является пероральный. Фармацевтические композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации данного изобретения составлены таким образом, чтобы обеспечить биодоступность содержащихся в них активных ингредиентов при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут введены субъекту или пациенту, могут принимать форму одной или более единиц дозирования. Точные способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000).

Твердые композиции обычно составлены в единицах дозирования, что обеспечивает от около 1 до около 1000 мг активного ингредиента на дозу. Некоторые примеры твердых единиц дозирования представляют собой 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 37,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 300 мг, 500 мг, 600 мг и 1000 мг. Типичные диапазоны доз в соответствии с настоящим изобретением включают около 10-600 мг, 25-300 мг, 25-150 мг, 50-100 мг, 60-90 мг и 70-80 мг. Жидкие композиции обычно находятся в диапазоне единиц дозирования 1-100 мг/мл. Некоторые примеры жидких единиц дозирования представляют собой 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл и 100 мг/мл.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены в любой подходящей лекарственной форме, включая, например, таблетки, капсулы, назальные спреи, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляторы, гели, микросферы и аэрозоли.

Фармацевтические композиции по данному изобретению, содержащие римегепант, обычно также включают другие фармацевтически приемлемые носители (также называемые вспомогательные вещества), такие как, например, связующие вещества, смазочные вещества, разбавители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, глиданты, красители, усилители растворимости, желирующие агенты, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизирующие агенты, суспендирующие агенты, ароматизаторы, консерванты и их смеси. Выбор вспомогательных веществ зависит от желаемых характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Подходящие вспомогательные вещества известны специалистам в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe *et al.*, McGraw Hill).

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть использованы при получении фармацевтических композиций по данному изобретению, могут включать, но не ограничиваются ими, наполнители, такие как сахара, включая

лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновую кислоту, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенную воду и их комбинации. При необходимости разрыхлители также могут быть объединены, и иллюстративными разрыхлителями могут быть, но не ограничиваться этим, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В одном аспекте данного изобретения ароматизатор выбран из ароматизаторов мяты, перечной мяты, ягод, вишни, ментола и хлорида натрия, а также их комбинаций. В одном аспекте данного изобретения подсластитель выбран из сахара, сукралозы, аспартама, ацесульфама, неотама и их комбинаций.

В целом, фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть изготовлены традиционными способами, известными в данной области, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания, лиофилизации и т. п.

В одном аспекте данного изобретения фармацевтические композиции получают в пероральной твердой формованной быстродиспергируемой лекарственной форме, такой как описано в патенте США № 9192580, поданном 24 ноября 2015.

В некоторых вариантах реализации способ может включать введение субъекту одного или более дополнительного(ых) агента(ов) одновременно или последовательно с римегепантом. В некоторых вариантах реализации дополнительным агентом может быть лекарственный препарат против головной боли, такой как, например, известный в данной области лекарственный препарат против головной боли (*например*, агонисты 5-HT_1, триптаны, алкалоиды спорыньи, опиаты, адреноблокаторы, НПВП или антитела). В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект может быть выше по сравнению с применением римегепанта или одного или более дополнительного(ых) агента(ов) отдельно. Соответственно, может быть достигнут синергический эффект между римегепантом и одним или более дополнительными агентами. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительный(ых) агент(ов) может(гут) быть принят(ы) субъектом профилактически.

В дополнение к мигрени, другие связанные с CGRP расстройства, которые могут лечиться фармацевтическими композициями и способами по данному изобретению

включают, например, кластерную головную боль; хроническую головную боль напряжения; хроническую боль; нейрогенное воспаление и воспалительную боль; глазную боль; зубную боль; инсулиннезависимый сахарный диабет; сосудистые нарушения; воспаление; артрит; бронхиальную гиперреактивность; астму; шок; сепсис; опиатный абстинентный синдром; толерантность к морфину; приливы жара у мужчин и женщин; аллергический дерматит; псориаз; энцефалит, травму головного мозга, ишемию, приступ, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания; заболевания кожи; нейрогенное кожное покраснение, розацеозность и эритему кожи; тиннитус; ожирение; воспалительное заболевание кишечника; синдром раздраженного кишечника и цистит.

В одном аспекте данное изобретение также предусматривает наборы для применения в способах по данному изобретению. Наборы могут включать один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Как правило, эти инструкции включают описание введения фармацевтической композиции для лечения, ослабления или профилактики головной боли (например, мигрени) или другого расстройства CRGP в соответствии с любым из описанных здесь способов. Набор может, например, включать описание выбора индивидуума, подходящего для лечения, на основе определения того, есть ли у этого индивидуума головная боль или есть ли у него риск возникновения головной боли. Инструкции обычно представлены в виде вкладыша в упаковку или этикетки в соответствии с требованиями регулирующего органа, имеющего полномочия в юрисдикции, где фармацевтическая композиция должна предоставляться пациентам.

В соответствии с данным изобретением введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может способствовать снижению тяжести (что может включать снижение потребности и/или количества (*например*, воздействия) других лекарственных средств и/или методов лечения, обычно используемых при данном состоянии, включая, например, эрготамин, дигидроэрготамин или триптаны при мигрени), длительности и/или частоты (включая, например, задержку или увеличение времени до следующего эпизодического приступа у человека).

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может способствовать уменьшению или улучшению одного или более симптомов головной боли или сокращению длительности симптома по сравнению с отсутствием лечения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может способствовать снижению частоты приступов головной боли у человека

(по сравнению с уровнем до лечения) в определенный период времени, *например*, в месяц. Например, частота приступов может быть снижена по меньшей мере на около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% у человека по сравнению с уровнем до лечения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может способствовать задержке развития головной боли, *т. е.*, отложить, затруднить, замедлить, затормозить, стабилизировать и/или отсрочить прогрессирование заболевания. Эта задержка может быть различной продолжительности в зависимости от истории заболевания и/или лиц, проходящих лечение.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может отсрочить развитие или прогрессирование головной боли, *т. е.*, отсрочить начальные проявления и/или последующее прогрессирование расстройства. Развитие головной боли может быть обнаружено и оценено с помощью стандартных клинических методик, хорошо известных в данной области техники. Тем не менее, развитие также относится к прогрессированию, которое может быть не обнаружено.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, получивших избавление от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения. Например, число пациентов, получивших избавление от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, получивших избавление от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения, может быть около 21,2%.

Введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения. Например, введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от мигренозной боли в течение 1,9 часа, в течение 1,8 часа, в течение 1,7 часа, в течение 1,6 часа, в течение 1,5 часа, в течение 1,4 часа, в течение 1,3 часа, в течение 1,2 часа, в течение 1,1 часа, в течение 1,0 часа, в течение 0,9 часа, в течение 0,8 часа, в течение 0,7 часа, в течение 0,6 часа, в течение 0,5 часа, в течение 0,4 часа, в течение 0,3 часа, в течение 0,2 часа или в течение 0,1 часа с момента введения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, получивших избавление от наиболее беспокоящих симптомов в течение 2 часов с момента введения. Например, число пациентов, получивших избавление от наиболее беспокоящих симптомов в течение 2 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, получивших избавление от мигренозной боли в течение 2 часов с момента введения, может быть около 35,1%. Наиболее беспокоящие симптомы могут включать фотофобию, тошноту, фонофобию или их комбинацию.

Введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от наиболее беспокоящих симптомов в течение 2 часов с момента введения. Например, введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от наиболее беспокоящих симптомов в течение 1,9 часа, в течение 1,8 часа, в течение 1,7 часа, в течение 1,6 часа, в течение 1,5 часа, в течение 1,4 часа, в течение 1,3 часа, в течение 1,2 часа, в течение 1,1 часа, в течение 1,0 часа, в течение 0,9 часа, в течение 0,8 часа, в течение 0,7 часа, в течение 0,6 часа, в течение 0,5 часа, в течение 0,4 часа, в течение 0,3 часа, в течение 0,2 часа или в течение 0,1 часа с момента введения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, достигших облегчения боли в течение 90 минут с момента введения. Например, число пациентов, достигших облегчения боли в течение 90 минут с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, достигших облегчения боли в течение 90 минут с момента введения, может быть около 49,6%.

Введение фармацевтической композиции может приводить к достижению облегчения боли в течение 90 минут с момента введения. Например, введение фармацевтической композиции может приводить к достижению облегчения боли в течение

85 минут, в течение 80 минут, в течение 75 минут, в течение 70 минут, в течение 65 минут, в течение 60 минут, в течение 55 минут, в течение 50 минут, в течение 45 минут, в течение 40 минут, в течение 35 минут, в течение 30 минут, в течение 25 минут, в течение 20 минут, в течение 15 минут, в течение 10 минут или в течение 5 минут с момента введения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, достигших облегчения боли в течение 2 часов с момента введения. Например, число пациентов, достигших облегчения боли в течение 2 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, достигших облегчения боли в течение 2 часов с момента введения, может быть около 59,3%.

Введение фармацевтической композиции может приводить к достижению облегчения боли в течение 2 часов с момента введения. Например, введение фармацевтической композиции может приводить к избавлению от мигренозной боли в течение 1,9 часа, в течение 1,8 часа, в течение 1,7 часа, в течение 1,6 часа, в течение 1,5 часа, в течение 1,4 часа, в течение 1,3 часа, в течение 1,2 часа, в течение 1,1 часа, в течение 1,0 часа, в течение 0,9 часа, в течение 0,8 часа, в течение 0,7 часа, в течение 0,6 часа, в течение 0,5 часа, в течение 0,4 часа, в течение 0,3 часа, в течение 0,2 часа или в течение 0,1 часа с момента введения.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, достигших длительного облегчения боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения. Например, число пациентов, достигших длительного облегчения боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, достигших длительного облегчения боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения, может быть около 42,2%.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 24 часов с момента введения. Например, число пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 24 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 24 часов с момента введения, может быть около 15,7%.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения. Например, число пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения, может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, достигших длительного избавления от боли в течение от 2 до 48 часов с момента введения, может быть около 13,5%.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к снижению числа пациентов, применяющих препарат резервной терапии, в течение 24 часов с момента введения. Например, число пациентов, применяющих препарат резервной терапии в течение 24 часов с момента введения может быть около 95% или меньше, около 90% или меньше, около 85% или меньше, около 80% или меньше, около 75% или меньше, около 70% или меньше, около 65% или меньше около 60% или меньше, около 55% или меньше, около 50% или меньше, около 45% или меньше, около 40% или меньше, около 35% или меньше, около 30% или меньше, около 25% или меньше, около 20% или меньше, около 15% или меньше, около 10% или меньше или около 5% или меньше. Например, число пациентов, применяющих препарат резервной терапии в течение 24 часов с момента введения может быть около 14,2%.

Кроме того, введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может приводить к увеличению числа пациентов, сообщающих о нормальной функции в

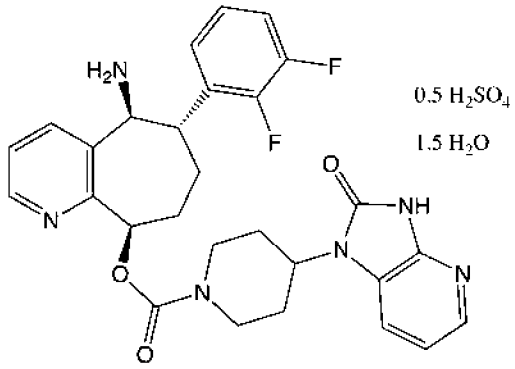
течение 2 часов с момента введения. Например, число пациентов, сообщающих о нормальной функции в течение от 2 до 24 часов с момента введения может быть около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 25% или больше, около 30% или больше, около 35% или больше, около 40% или больше, около 45% или больше, около 50% или больше, около 55% или больше, около 60% или больше, около 65% или больше, около 70% или больше, около 75% или больше, около 80% или больше, около 85% или больше, около 90% или больше, около 95% или больше или около 100%. Например, число пациентов, сообщающих о нормальной функции в течение 2 часов с момента введения, может быть около 38,1%.

Введение фармацевтической композиции может приводить к сообщению о нормальной функции в течение 2 часов с момента введения. Например, введение фармацевтической композиции может приводить к сообщению о нормальной функции в течение 1,9 часа, в течение 1,8 часа, в течение 1,7 часа, в течение 1,6 часа, в течение 1,5 часа, в течение 1,4 часа, в течение 1,3 часа, в течение 1,2 часа, в течение 1,1 часа, в течение 1,0 часа, в течение 0,9 часа, в течение 0,8 часа, в течение 0,7 часа, в течение 0,6 часа, в течение 0,5 часа, в течение 0,4 часа, в течение 0,3 часа, в течение 0,2 часа или в течение 0,1 часа с момента введения.

У пациента может быть 15 мигреней или меньше в течение периода 30 суток. Например, у пациента может быть 15 мигреней, 14 мигреней, 13 мигреней, 12 мигреней, 11 мигреней, 10 мигреней, 9 мигреней, 8 мигреней, 7 мигреней, 6 мигреней, 5 мигреней, 4 мигрени, 3 мигрени, 2 мигрени или 1 мигрень в течение периода 30 суток.

Фармацевтическая композиция может быть введена пациенту до 15 раз в течение периода 30 суток. Например, фармацевтическая композиция может быть введена пациенту один раз, дважды, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз или 15 раз в течение периода 30 суток.

В варианте реализации пероральная быстродиспергируемая лекарственная форма может содержать римегепанта гемисульфат, который химически описан как (5S,6S,9R)-5-амино-6-(2,3-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилата гемисульфат сесквигидрат и его структурной формулой является:



Эмпирической формулой римегепанта гемисульфата является $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$ 0,5 H_2SO_4 1,5 H_2O, что представляет молекулярную массу 610,63. Свободное основание римегепанта характеризуется молекулярной массой 534,56. Суточная доза римегепанта гемисульфата может быть около 85,65 мг.

В целом, римегепант может быть включен в композицию по данному раскрытию во всех фармацевтически приемлемых солевых формах. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, в которых противоионы не вносят существенного вклада в физиологическую активность или токсичность соединений и как таковые функционируют как фармакологические эквиваленты. Эти соли могут быть получены в соответствии с обычными органическими техниками с использованием коммерчески доступных реагентов. Некоторые анионные солевые формы включают ацетат, ацистрат, бесилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат, но не ограничены этим. Некоторые катионные солевые формы включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглюмин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк, но не ограничены этим.

Предусмотрено, что данное изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединении, что характеризуется формулой I. Изотопы включают такие атомы, которые характеризуются тем же атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C. Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения могут иметь различные потенциальные применения, например, в качестве стандартов и реагентов для определения биологической активности. В случае стабильных изотопов такие

соединения могут обладать потенциалом для благоприятного изменения биологических, фармакологических или фармакокинетических свойств.

Терапевтически активный компонент может включать два или более соединений, каждое из которых может быть перорально биодоступным активным фармацевтическим ингредиентом («АФИ»), например, препаратом против мигрени.

Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

В качестве примера данного изобретения может быть представлен римегепанта гемисульфат, который представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до грязно-белого цвета, слегка растворимое в воде. Пероральная быстродиспергируемая лекарственная форма, содержащая римегепанта гемисульфат, далее называется «NURTEC ODT».

NURTEC ODT может представлять собой перорально распадающиеся таблетки для сублингвального или перорального применения и может содержать 85,65 мг римегепанта гемисульфата, что эквивалентно 75 мг свободного основания римегепанта. NURTEC ODT может дополнительно включать следующие неактивные ингредиенты: бензиловый спирт, эвкалиптол, желатин, лимонен, маннит, ментол, ментон, ментилацетат, сукралозу и ванилин.

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

NURTEC ODT показан для острого лечения мигрени с аурой или без ауры у взрослых. NURTEC ODT не показан для профилактического лечения мигрени.

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ

Информация о дозировке

Рекомендуемая доза принимаемого перорально NURTEC ODT составляла 75 мг. Максимальная доза за 24-часовой период составляла 75 мг. Безопасность лечения более 15 мигреней в течение периода 30 суток не была установлена.

Информация о ведении

Пациент, принимающий NURTEC ODT, должен быть проинструктирован следующим образом:

- При вскрытии блистерной упаковки используйте сухие руки.
- Отделите оболочку фольги одного блистера и осторожно извлеките перорально распадающуюся таблетку (ODT). Не проталкивайте ODT через фольгу.

- Как только блистер будет вскрыт, извлеките ODT и положите на язык; в качестве альтернативы ODT можно положить под язык.
- ODT будет распадаться в слюне, чтобы ее можно было проглотить без дополнительной жидкости.
- Принимайте ODT сразу после вскрытия блистерной упаковки. Не храните ODT вне блистерной упаковки для дальнейшего использования.

Совместное введение с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4

Следует избегать одновременного введения NURTEC ODT с сильными ингибиторами CYP3A4. Также следует избегать повторной дозировки NURTEC ODT в течение 48 часов при его совместном введении с умеренными ингибиторами CYP3A4 [см. *лекарственные взаимодействия* и *клиническую фармакологию*].

Совместное введение с сильными или умеренными стимуляторами CYP3A

Следует избегать одновременного введения NURTEC ODT с сильными или умеренными стимуляторами CYP3A, что может привести к снижению эффективности NURTEC ODT [см. *лекарственные взаимодействия* и *клиническую фармакологию*].

Совместное введение с ингибиторами P-gp или BCRP

Следует избегать одновременного введения NURTEC ODT с ингибиторами P-гликопротеина (P-gp) или белком резистентности рака молочной железы (BCRP) [см. *лекарственные взаимодействия* и *клиническую фармакологию*).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКА

NURTEC ODT может быть в форме перорально распадающихся таблеток, которые могут быть от белого до грязно-белого цвета, круглые, с тиснением и символом . Каждая таблетка может содержать 75 мг римегепанта.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

NURTEC ODT противопоказан пациентам с историей реакции гиперчувствительности на римегепант, NURTEC ODT или любой из его компонентов. Тем не менее, имела место серьезная гиперчувствительность замедленного типа [см. *предупреждения и предосторожности*].

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности, включая одышку и сыпь, возникали при использовании NURTEC ODT в клинических исследованиях. Реакции гиперчувствительности могут возникать через несколько суток после введения, наблюдали случаи серьезной гиперчувствительности замедленного типа. При возникновении реакции

гиперчувствительности следует прекратить прием NURTEC ODT и начать соответствующую терапию [см. *противопоказания*].

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Клинически значимые побочные реакции могут включать реакции гиперчувствительности, которые обсуждали в разделе *предупреждения и предосторожности*.

Опыт проведения клинических исследований

Поскольку клинические испытания проводили в самых разных условиях, частоту побочных реакций, наблюдаемых в ходе клинических испытаний одного лекарственного средства, нельзя напрямую сравнивать с частотой в ходе клинических испытаний другого лекарственного средства, и она может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

Безопасность NURTEC ODT оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (исследование 1) с участием 682 пациентов с мигренью, которые получили одну дозу NURTEC ODT в 75 мг [см. *клинические исследования*]. Приблизительно 85% составляли женщины, 74% белых, 21% чернокожих и 17% испаноговорящих или латиноамериканцев. Средний возраст на момент начала исследования составлял 40 лет (диапазон 18-75 лет).

Долгосрочную безопасность оценивали в открытом расширенном исследовании с использованием другой пероральной лекарственной формы римегепанта. В этом исследовании оценивали 1798 пациентов, принимавших римегепант 75 мг периодически в течение одного года, включая 1131 пациент, принимавший римегепант 75 мг в течение по меньшей мере 6 месяцев, и 863 пациента, принимавших его в течение не менее одного года, все из которых лечили в среднем не менее двух приступов мигрени в месяц.

Наиболее распространенной побочной реакцией в исследовании 1 была тошнота (2% пациентов, получавших NURTEC ODT, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо).

Гиперчувствительность, включая одышку и тяжелую сыпь, возникала менее чем у 1% пациентов, получавших лечение NURTEC ODT [см. *противопоказания, предупреждения и предосторожности*].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное введение NURTEC ODT с сильными ингибиторами CYP3A4 приводило к значительному увеличению воздействия римегепанта. Следует избегать

одновременного введения NURTEC ODT с сильными ингибиторами CYP3A4 [см. *клиническую фармакологию*].

Одновременное введение NURTEC ODT с умеренными ингибиторами CYP3A4 может приводить к увеличению воздействия римегепанта. Следует избегать повторной дозировки NURTEC ODT в течение 48 часов при его совместном введении с умеренными ингибиторами CYP3A4 [см. *клиническую фармакологию*].

Стимуляторы CYP3A

Одновременное введение NURTEC ODT с сильными или умеренными стимуляторами CYP3A может приводить к значительному снижению воздействия римегепанта, что может приводить к потере эффективности NURTEC ODT. Следует избегать одновременного введения NURTEC ODT с сильными или умеренными стимуляторами CYP3A[см. *клиническую фармакологию*].

Транспортеры

Римегепант является субстратом эффлюксных транспортеров P-gp и BCRP. Одновременное введение NURTEC ODT с ингибиторами P-gp или BCRP может приводить к значительному увеличению воздействия римегепанта [см. *клиническую фармакологию*]. Следует избегать приема NURTEC ODT с ингибиторами P-gp или BCRP.

ПРИМЕНЕНИЕ В ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ИССЛЕДОВАНИЮ

Беременность

Краткое описание рисков

Нет надлежащих данных о риске для развития, связанном с применением препарата NURTEC ODT у беременных женщин. В исследованиях на животных пероральное введение римегепанта в период органогенеза приводило к неблагоприятным последствиям для развития крыс (снижение массы тела плода и увеличение частоты встречаемости отклонений у плода) при воздействиях, превышающих те, которые используются в клинической практике, и которые были связаны с токсическим действием на материнский организм. Оценка влияния на развитие после перорального введения римегепанта в течение беременности и лактации была недостаточной (см. *данные*).

В общей популяции США оценочный фоновый риск основных врожденных дефектов и выкидыша при клинически распознанной беременности составлял от 2 до 4% и от 15 до 20%, соответственно. Предполагаемая частота основных врожденных дефектов (от 2,2 до 2,9%) и выкидышей (17%) среди родов у женщин с мигренью аналогична показателям, зарегистрированным у женщин без мигрени.

Клинические рекомендации

Связанный с заболеванием риск для матери и/или эмбриона/плода

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что женщины с мигренью могут подвергаться повышенному риску развития преэклампсии и гестационной гипертензии во время беременности.

Данные

Данные о животных

Пероральное введение римегепанта (0, 10, 60 или 300 мг/кг/сутки) беременным крысам в период органогенеза приводило к снижению массы тела плода и увеличению частоты отклонений плода при самой высокой испытанной дозе (300 мг/кг/сутки), что было связано с токсическим действием на материнский организм. Концентрация в плазме (AUC) при дозе, не вызывающей эффекта (60 мг/кг/сутки) при неблагоприятном воздействии на развитие эмбриона, была приблизительно в 45 раз выше, чем у людей при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) 75 мг/сутки.

Пероральное введение римегепанта (0, 10, 25 или 50 мг/кг/сутки) беременным крольчихам в период органогенеза не приводило к неблагоприятным последствиям для развития эмбриона. Самая высокая испытанная доза (50 мг/кг/сутки) была связана с воздействием на плазму (AUC), она примерно в 10 раз превышает таковую у людей при MRHD.

Исследование пренатального и постнатального развития у крыс, при котором римегепант (0, 10, 25 или 60 мг/кг/сутки) перорально вводили в течение беременности и лактации, было недостаточным для оценки неблагоприятного воздействия римегепанта в эти периоды развития.

Лактация

Отсутствуют данные о наличии

римегепанта или его метаболитов в человеческом молоке, влиянии римегепанта на младенца, находящегося на грудном вскармливании, или влиянии римегепанта на выработку молока. Данные о выведении римегепанта в молоко у животных отсутствуют. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья наряду с клинической потребностью матери в NURTEC ODT и любые возможные неблагоприятные последствия для младенца, находящегося на грудном вскармливании, вызванные приемом NURTEC ODT или основным состоянием матери.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность NURTEC ODT у пациентов детского возраста не установлены.

Применение в пожилом возрасте

В фармакокинетических исследованиях не наблюдали клинически значимых фармакокинетических различий между пожилыми и молодыми людьми. Клинические исследования NURTEC ODT не включали достаточного количества пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, отличается ли их реакция от реакции более молодых пациентов.

Нарушение функции печени

Для пациентов с легкой (класс А по Чайлд — Пью) или умеренной (класс В по Чайлд — Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозировки препарата NURTEC ODT не требуется. Плазменные концентрации римегепанта были значительно выше у людей с тяжелой (класс С по Чайлд — Пью) печеночной недостаточностью. Следует избегать применения NURTEC ODT у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью [см. *клиническую фармакологию*].

Нарушение функции почек

Не требуется корректировка дозировки NURTEC ODT для пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек. NURTEC ODT не был изучен у пациентов с болезнью почек в конечной стадии и у пациентов на диализе. Следует избегать применения NURTEC ODT у пациентов с болезнью почек в конечной стадии (CLcr < 15 мл/мин) [см. *клиническую фармакологию*].

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт передозировки NURTEC ODT ограничен. Лечение передозировки NURTEC ODT должно состоять из общих поддерживающих мер, включая мониторинг жизненно важных показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфического антидота для лечения передозировки римегепанта не существует.

Маловероятно, что римегепант будет в значительной степени удален при диализе из-за высокого связывания с белками сыворотки крови [см. *клиническую фармакологию*].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Механизм действия

Римегепант представляет собой антагонист рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида.

Фармакодинамика

Связь между фармакодинамической активностью и механизмом(ами), посредством которого римегепант оказывает свое клиническое действие, неизвестна. При одновременном введении римегепанта с суматриптаном (12 мг подкожно, в виде двух доз по 6 мг, разделенных одним часом) по сравнению с отдельным суматриптаном у здоровых

добровольцев клинически значимых различий в артериальном давлении в состоянии покоя не наблюдалось.

Кардиоэлектрофизиология.

При однократном приеме в дозе, в 4 раза превышающей рекомендуемую, римегепант не продлевает интервал QT до какой-либо клинически значимой степени.

Фармакокинетика

Абсорбция

После перорального введения NURTEC ODT римегепант абсорбировался с максимальной концентрацией через 1,5 часа. Абсолютная пероральная биодоступность римегепанта составляла около 64%.

Влияния пищи

После введения NURTEC ODT в режиме питания с приемом пищи с высоким содержанием жиров T_{max} задерживалась на 1 час и приводила к снижению C_{max} на 42 - 53% и AUC на 32 - 38%. В клинических исследованиях безопасности и эффективности NURTEC ODT вводили без учета приема пищи. Влияние снижения воздействия римегепанта при употреблении с пищей на его эффективность неизвестно.

Распределение

Объем распределения римегепанта в стабильном состоянии составлял 120 л. Связывание римегепанта с белками плазмы составляло приблизительно 96%.

Устранение

Метаболизм

Римегепант метаболизируется в основном под действием CYP3A4 и в меньшей степени под действием CYP2C9.

Римегепант устраняли в основном в не измененной форме (~77% от дозы), при этом в плазме крови не обнаружены основные метаболиты (*т. е.*, > 10%).

Выведение

Период полувыведения римегепанта составлял приблизительно 11 часов у здоровых людей. После перорального введения [^{14}C]-римегепанта здоровым мужчинам 78% общей радиоактивности было удалено с фекалиями и 24% с мочой. Не измененный римегепан является основным единственным компонентом в экскрементах (42%) и моче (51%).

Определенные группы лиц, подвергшихся исследованию

Нарушение функции почек

В специальном клиническом исследовании, в котором сравнивали фармакокинетику римегепанта у лиц с легкой (расчетный клиренс креатинина [Clcr] 60-89 мл/мин), умеренной (CLcr 30-59 мл/мин) и тяжелой (CLcr 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью

с таковой у нормальных людей (здоровый подобранный контроль), воздействие римегепанта после однократного приема 75 мг было приблизительно на 40% выше у людей с умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, клинически значимой разницы в воздействии римегепанта у лиц с тяжелыми нарушениями функции почек по сравнению с лицами с нормальной функцией почек (CLcr >=90 мл/мин) не было. NURTEC ODT не был изучен у пациентов с болезнью почек в конечной стадии (CLcr < 15 мл/мин) [см. *применение в определенных группах лиц, подвергшихся исследованию*].

Нарушение функции печени

В специальном клиническом исследовании, в котором сравнивали фармакокинетику римегепанта у лиц с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью с таковой у нормальных людей (здоровый подобранный контроль), воздействие римегепанта (C_{max} и AUC) после однократного приема дозы 75 мг было приблизительно в 2 раза выше у субъектов с тяжелыми нарушениями (класс С по Чайлд-Пью). Клинически значимых различий в воздействии римегепанта у субъектов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) по сравнению с субъектами с нормальной печеночной функцией не выявлено [см. *применение в определенных популяциях*].

Другие определенные популяции

Клинически значимых различий в фармакокинетике римегепанта в зависимости от возраста, пола, расы/этнической принадлежности, массы тела или генотипа CYP2C9 не выявлено [см. *клиническую фармакологию*].

Исследования лекарственного взаимодействия

Исследования In Vitro

- Ферменты

Римегепант представляет собой субстрат CYP3A4 и CYP2C9 [см. *исследования In Vivo*]. Римегепант не является ингибитором CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или UGT1A1 в клинически значимых концентрациях. Тем не менее, римегепант является слабым ингибитором CYP3A4 с зависимым от времени ингибированием. Римегепант не является стимулятором CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

- Транспортеры

Римегепант является субстратом P-gp и BCRP. Одновременное введение ингибиторов P-gp или BCRP может увеличить воздействие римегепанта [см. *лекарственные взаимодействия*]. Специального исследования лекарственного взаимодействия для оценки их влияния на фармакокинетику римегепанта не проводили.

Римегепант не является субстратом OATP1B1 или OATP1B3. Учитывая его низкий почечный клиренс, римегепант не оценивали как субстрат OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 или MATE2-K.

Римегепант не является ингибитором P-gp, BCRP, OAT1 или MATE2-K в клинически значимых концентрациях. Он является слабым ингибитором OATP1B1 и OAT3. Римегепант является ингибитором OATP1B3, OCT2 и MATE1. При клинически значимых концентрациях NURTEC ODT с этими транспортерами не ожидается никаких клинических лекарственных взаимодействий.

Исследования In Vivo

Ингибиторы CYP3A4

В специальном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное введение 75 мг римегепанта (разовая доза) с итраконазолом, сильным ингибитором CYP3A4, в стабильном состоянии приводило к повышенному воздействию римегепанта (AUC в 4 раза и C_{max} в ~1,5-раза) [см. *лекарственные взаимодействия*]. Специального исследования лекарственного взаимодействия для оценки влияния одновременного введения слабого ингибитора CYP3A4 на фармакокинетику римегепанта не проводили. Одновременное введение римегепанта с умеренным ингибитором CYP3A4 может усиливать воздействие римегепанта (AUC) менее чем в 2 раза [см. *лекарственные взаимодействия*]. Ожидается, что одновременное введение римегепанта со слабым ингибитором CYP3A4 не окажет клинически значимого влияния на воздействие римегепанта.

Стимуляторы CYP3A

В специальном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное введение 75 мг римегепанта (разовая доза) с рифампином, сильным стимулятором CYP3A4 в стабильном состоянии приводило к снижению воздействия римегепанта (AUC на 80% и C_{max} на 64%), что может приводить к потере эффективности [см. *лекарственные взаимодействия*]. Специального исследования лекарственного взаимодействия для оценки влияния одновременного введения умеренного или слабого стимулятора CYP3A4 на фармакокинетику римегепанта не проводили. Поскольку римегепант является умеренно чувствительным субстратом для CYP3A4, лекарственные средства, являющиеся умеренными стимуляторами CYP3A4, также могут вызвать значительное снижение воздействия римегепанта, что приводило к потере эффективности [см. *лекарственные взаимодействия*]. Не ожидали клинически значимого взаимодействия при одновременном введении слабых стимуляторов CYP3A4 и римегепанта.

Ингибиторы CYP2C9

В специальном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное введение 75 мг римегепанта (разовая доза) с флуконазолом, комбинированным умеренным ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, приводило к увеличению воздействия римегепанта (AUC в 1,8 раза) без соответствующего влияния на C_{max}. Римегепант метаболизируется в основном под действием CYP3A4 и в меньшей степени под действием CYP2C9. Увеличение воздействия римегепанта может быть связано с комбинированным ингибированием CYP2C9 и CYP3A4 при введении флуконазола, что предполагает незначительный вклад CYP2C9. Таким образом, не ожидали, что ингибирование CYP2C9 само по себе существенно повлияет на воздействие римегепанта.

Другие лекарственные средства

При одновременном введении римегепанта с пероральными контрацептивами (норэлгестромин, этинилэстрадиол), мидазоламом (чувствительный субстрат CY3A4) или суматриптаном не наблюдали значительных фармакокинетических взаимодействий [см. *клиническую фармакологию*].

Фармакогеномика

Активность CYP2C9 снижена у лиц с генетическими вариантами, такими как аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3. C_{max} и $AUC_{0\text{-}inf}$ римегепанта были сходными у промежуточных метаболизаторов CYP2C9 (*т. е.*, *1/*2, *2/*2, *1/*3, n=43) по сравнению с нормальными метаболизаторами (*т. е.*, *1/*1, N=72). Отсутствуют достоверные данные о PK из слабых метаболизаторов CYP2C9 (*т. е.*, *2/*3). Поскольку участие CYP2C9 в метаболизме римегепанта считается незначительным, не ожидается, что полиморфизм CYP2C9 существенно повлияет на его воздействие.

НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Канцерогенез, мутагенез, снижение фертильности

Канцерогенез

Пероральное введение римегепанта мышам Tg.rasH2 (0, 10, 100 или 300 мг/кг/сутки) в течение 26 недель и крысам (0, 5, 20 или 45 мг/кг/сутки) в течение 91-100 недель не приводило к появлению опухолей, вызванных лекарственным средством, ни у одного из видов. У крыс воздействие на плазму (AUC) при самой высокой испытанной дозе (45 мг/кг/сутки) приблизительно в 30 раз превышало воздействие на человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) 75 мг/сутки.

Мутагенез

Римегепант был отрицательным в анализах *in vitro* (обратные мутации у бактерий, хромосомная аберрация в клетках яичника китайского хомячка) и *in vivo* (микронуклеус крысы).

Снижение фертильности

Пероральное введение римегепанта (0, 30, 60 или 150 мг/кг/сутки) самцам и самкам крыс до и во время спаривания и далее самкам до дня беременности (GD) у 7 приводило к атрофии матки при всех дозах и снижению фертильности при самой высокой дозе. Во втором исследовании фертильности с использованием более низких доз (0, 5, 15 или 25 мг/кг/сутки) не было отмечено негативного влияния на фертильность, гистопатологию матки или раннее эмбриональное развитие. Дозу отсутствия эффекта при нарушении фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс (25 мг/кг/сутки) связывали с воздействием лекарственного средства на плазму (AUC), приблизительно в 15 раз превышающим таковое у людей при MRHD.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность NURTEC ODT для острого лечения мигрени с аурой и без ауры у взрослых была продемонстрирована в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: Исследование 1 (NCT03461757). В ходе исследования пациенты были отобраны рандомно на 75 мг NURTEC ODT (N=732) или плацебо (N=734). Пациентам было предписано лечить мигрень с интенсивностью головной боли от умеренной до сильной. Препарат резервной терапии (*т. е.*, НПВП, ацетаминофен и/или противорвотное средство) разрешалось принимать через 2 часа после первоначального лечения. Другие формы препарата резервной терапии, такие как триптаны, не допускались в течение 48 часов после первоначального лечения. Приблизительно 14% пациентов принимали профилактические лекарственные препараты от мигрени на исходном уровне. Ни один из пациентов в исследовании 1 не принимал сопутствующие профилактические лекарственные препараты, действующие на путь CGRP.

Первичные анализы эффективности проводили у пациентов, которые лечили мигрень с умеренной или сильной болью. NURTEC ODT 75 мг продемонстрировал влияние на избавление от боли и избавление от наиболее беспокоящего симптома (MBS) через два часа после дозирования по сравнению с плацебо. Избавление от боли определяли как уменьшение умеренной или сильной головной боли до ее отсутствия, а избавление от MBS определяли как отсутствие самоопределившихся MBS (*т. е.*, фотофобию, фонофобию или тошноту). Среди пациентов, выбравших MBS, наиболее часто выбираемым симптомом была фотофобия (54%), затем тошнота (28%) и фонофобия (15%).

В исследовании 1 процент пациентов, достигших избавления от головной боли и избавления от MBS через два часа после приема одной дозы, был статистически значимо выше у пациентов, получавших NURTEC ODT, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (таблица 1).

Таблица 1. Конечные точки эффективности по отношению к мигрени исследования 1

	Исследование 1	
	NURTEC ODT 75 мг	**Плацебо**
Отсутствие боли в течение 2 часов		
n/N*	142/669	74/682
% пациентов с лечебным эффектом	21,2	10,9
Отличие от плацебо (%)	10,3	
p-значение		<0,001
Освобождение от MBS в течение 2 часов		
n/N*	235/669	183/682
% пациентов с лечебным эффектом	35,1	26,8
Отличие от плацебо (%)	8,3	
p-значение		0,001

*n=число пациентов с лечебным эффектом/N=число пациентов в такой группе лечения

На фиг. 1 представлен процент пациентов, получивших избавление от мигренозной боли в течение 2 часов после лечения в исследовании 1.

В исследовании 1 статистически значимые эффекты NURTEC ODT по сравнению с плацебо были продемонстрированы для дополнительных конечных точек эффективности: облегчения боли в течение 2 часов, длительного избавления от боли в течение 2-48 часов, применения препарата резервной терапии в течение 24 часов и процент пациентов, сообщивших о нормальной функции через два часа после дозирования (таблица 2). Облегчение боли определяли как уменьшение мигренозной боли с умеренной или сильной до легкой или ее отсутствия. Измерение процента пациентов, сообщающих о нормальной

функции через два часа после дозирования, проводили с помощью вопросника, состоящего из одного пункта, в котором пациентам предлагали выбрать один ответ по 4-балльной шкале: нормальная функция, легкое нарушение, тяжелое нарушение или необходимость постельного режима.

Таблица 2. Дополнительные конечные точки эффективности по отношению к мигрени в исследовании 1

	Исследование 1	
	NURTEC ODT 75 мг	**Плацебо**
Отсутствие боли в течении 2 часов		
n/N*	397/669	295/682
% пациентов с лечебным эффектом	59,3	43,3
Отличие от плацебо	16,1	
p-значение		<0,001
Длительное отсутствие боли в течение 2-48 часов		
n/N*	90/669	37/682
% пациентов с лечебным эффектом	13,5	5,4
Отличие от плацебо	18,0	
p-значение		<0,001
Применение препарата резервной терапии в течение 24 часов**		
n/N*	95/669	199/682
% пациентов с лечебным эффектом	14,2	29,2
Отличие от плацебо	-15,0	
p-значение		<0,001
Процент пациентов, сообщивших о нормальной функции через 2 часа		
n/N*	255/669	176/682
% пациентов с лечебным эффектом	38,1	25,8
Отличие от плацебо	12,3	
p-значение		<0,001

*n=число пациентов с лечебным эффектом/N=число пациентов в такой группе лечения

**Данный анализ включает только применение НПВП, ацетаминофена или противорвотных средств в течение 24 часов после приема дозы; применение триптанов или других препаратов для лечения острой мигрени не допускалось.

Частота возникновения фотофобии и фонофобии уменьшалась после введения препарата NURTEC ODT 75 мг по сравнению с плацебо.

СПОСОБ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЯ И ОБРАЩЕНИЯ

Как поставляется

NURTEC ODT 75 мг может быть в форме перорально распадающихся таблеток, которые могут быть от белого до грязно-белого цвета, круглые, с тиснением и символом , и которые могут поставляться в картонной упаковке, содержащей блистерную упаковку с 8 перорально распадающимися таблетками. Каждая ODT может содержать 75 мг римегепанта.

NDC: 72618-3000-2

Хранение и обращение

NURTEC ODT хранится при контролируемой комнатной температуре от 20°C до 25°C (от 68°F до 77°F); допустимы отклонения от 15°C до 30°C (от 59°F до 86°F) [см. *контролируемую фармакопеей США комнатную температуру*].

ИНФОРМАЦИЯ О КОНСУЛЬТИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам следует рекомендовать ознакомиться с одобренной FDA маркировкой для пациентов (информация для пациентов).

Обращение с упаковкой перорально распадающихся таблеток

Пациентов следует проинструктировать не извлекать блистер из внешней алюминиевой упаковки до тех пор, пока они не будут готовы использовать находящиеся в нем перорально распадающиеся таблетки [см. *дозировку и введение*].

Реакции гиперчувствительности

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах реакций гиперчувствительности и о том, что эти реакции могут возникать через несколько суток после введения NURTEC ODT. Пациентам следует рекомендовать немедленно связаться со своим поставщиком медицинских услуг при появлении признаков или симптомов реакции гиперчувствительности [см. *предупреждения и предосторожности*].

ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ ИНФОРМАЦИИ О НАЗНАЧЕНИИ

Показания и применение. NURTEC ODT представляет собой антагонист рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида, показанный для острого лечения мигрени с аурой или без нее у взрослых. NURTEC ODT не показан для профилактического лечения мигрени.

Дозировка и введение. Рекомендуемая доза составляла 75 мг, принимаемая перорально по мере необходимости. Максимальная доза за 24-часовой период составляла 75 мг. Безопасность лечения более 15 мигреней в течение периода 30 суток не была установлена.

Лекарственные формы и дозировка. Перорально распадающиеся таблетки NURTEC ODT: 75 мг.

Противопоказания. Пациенты с историей реакции гиперчувствительности на римегепант, NURTEC ODT или любой из его компонентов.

Предупреждения и предосторожности. Реакции гиперчувствительности: При возникновении серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить прием NURTEC ODT и начать соответствующую терапию. Тяжелые реакции гиперчувствительности включают одышку и сыпь и могут возникать через несколько суток после введения.

Побочные реакции. Побочной реакцией, о которой сообщали ≥ 1% пациентов, получавших лечение NURTEC ODT, являлась тошнота.

Лекарственные взаимодействия.

- Сильные ингибиторы CYP3A4: Следует избегать одновременного введения.
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: Следует избегать повторной дозировки в течение 48 часов при введении с умеренным ингибитором CYP3A4.
- Сильные и умеренные стимуляторы CYP3A: Следует избегать одновременного введения.
- Ингибиторы P-gp или BCRP: Следует избегать одновременного введения.

Применение в определенных группах лиц, подвергшихся исследованию. Воздействия были значительно выше у людей с тяжелой печеночной недостаточностью. Следует избегать применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по Чайлд — Пью).

В данной заявке ссылки на различные публикации даются по имени автора и дате, а также по номеру патента или номеру патентной публикации. Раскрытия таких публикаций включены в данную заявку в полном объеме путем ссылки, чтобы более полно описать

уровень техники, известный специалистам в данной области на дату создания изобретения, описанного и заявленного в данной заявке. Тем не менее, приведение ссылки в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники настоящего изобретения.

Специалисты в данной области признают или смогут установить с применением не более чем рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Например, могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли, отличные от тех, которые конкретно раскрыты в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что конкретные элементы в списках элементов или подгруппы элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, подгруппами элементов или более крупными группами элементов независимо от того, имеется ли в данном документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающий пероральное введение пациенту быстродиспергируемой фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению избавления от мигренозной боли в течение 2-х часов с момента введения.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению избавления от мигренозной боли у около 21,2% пациентов в течение 2-х часов с момента введения.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению избавления от наиболее беспокоящих симптомов в течение 2-х часов с момента введения.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению избавления от наиболее беспокоящих симптомов у около 35,1% пациентов в течение 2-х часов с момента введения.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что наиболее беспокоящие симптомы включают фотофобию, тошноту, фонофобию или их комбинацию.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к облегчению боли в течение 90 минут с момента введения.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению облегчения боли у около 49,6% пациентов в течение 90 минут с момента введения.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению облегчения боли в течение 2-х часов с момента введения.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к достижению избавления от мигренозной боли у около 59,3% пациентов в течение 2-х часов с момента введения.

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к длительному облегчению боли в течение от 2-х до 48-ми часов с момента введения.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к длительному облегчению боли у около 42,2% пациентов в течение от 2-х до 48-ми часов с момента введения.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к длительному избавлению от боли в течение от 2-х до 48-ми часов с момента введения.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к длительному избавлению от боли у около 13,5% пациентов в течение от 2-х до 48-ми часов с момента введения.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к снижению использования препарата резервной терапии в течение 24-х часов с момента введения.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к использованию препарата резервной терапии у около 14,2% пациентов в течение 24-х часов с момента введения.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к нормальной функции в течение 2-х часов с момента введения.

18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к сообщению о нормальной функции у около 38,1% пациентов в течение 2-х часов с момента введения.

19. Способ по п. 1, отличающийся тем, что суточная доза римегепанта составляет около 75 мг.

20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят пациенту до 15 раз в течение периода 30 суток.

21. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль или римегепант представляет собой римегепанта гемисульфат.

22. Способ по п. 1, отличающийся тем, что суточная доза римегепанта гемисульфата составляет около 85,65 мг.

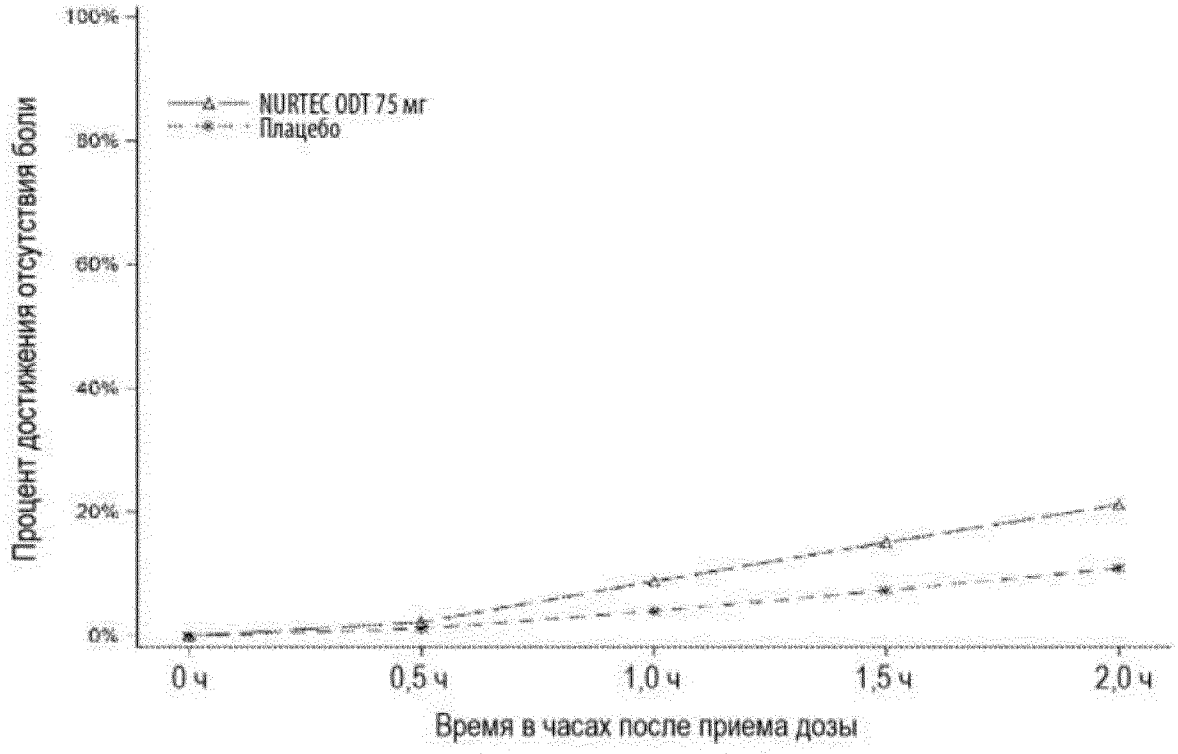
23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит бензиловый спирт, эвкалиптол, желатин, лимонен, маннит, ментол, ментон, ментилацетат, сукралозу, ванилин или их комбинацию.

24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что около 1,3% или менее пациентов, получивших фармацевтическую композицию, испытывают тошноту.

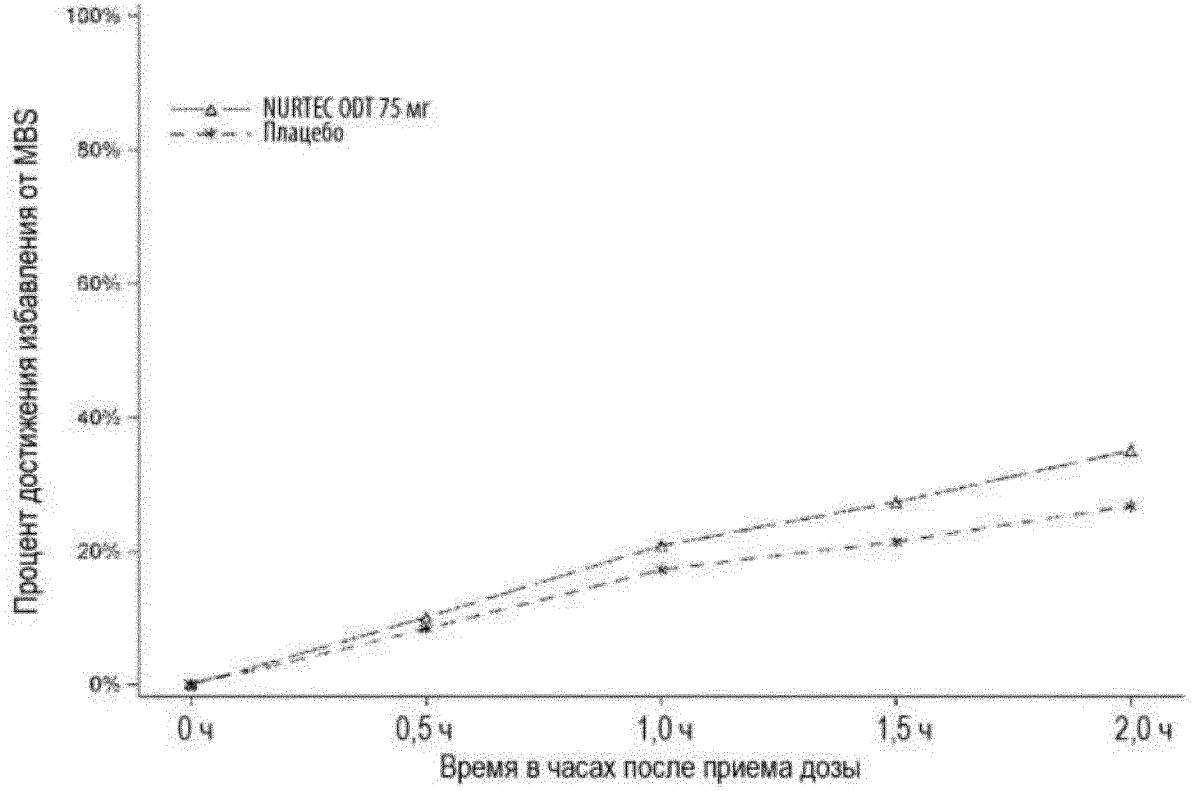
25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что около 0,15% или менее пациентов, получивших фармацевтическую композицию, испытывают гиперчувствительность.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что гиперчувствительность включает одышку, сыпь или их комбинацию.

Фиг. 1


100%
80%
60%
40%
20%
0%
Процент достижения отсутствия боли
NURTEC ODT 75 мг
Плацебо
0 ч
0,5 ч
1,0 ч
1,5 ч
2,0 ч
Время в часах после приема дозы

Фиг. 2


100%
80%
60%
40%
20%
0%
Процент достижения избавления от MBS
NURTEC ODT 75 мг
Плацебо
0 ч
0,5 ч
1,0 ч
1,5 ч
2,0 ч
Время в часах после приема дозы