

DOMENIUL INVENTIEI

Invenția se referă la acetyl-leucina sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia și în mod specific la utilizarea acesteia în tratamentul și / sau prevenirea migrenei și a simptomelor asociate acesteia.

CONTEXT

La nivel global, aproximativ 15% din populație este afectată de migrene. Migrenele se caracterizează prin dureri de cap recurente, moderate până la severe. De obicei, durerile de cap afectează jumătate din cap, au o natură pulsantă și durează între 2 și 72 de ore. Simptomele migrenei includ greață, vărsături și sensibilitate la lumină, sunet sau miros. Durerea este adesea accentuată de activitatea fizică.

Aproximativ 15-30% dintre persoanele cu migrene experimentează migrene cu o „aură”, o perioadă scurtă de tulburări vizuale care semnalează că durerea de cap va apărea în curând. Ocazional, poate apărea o aură fără durere de cap ulterioară sau cu durere scăzută. Aceasta este cunoscută sub numele de migrenă acefalgică sau migrenă silențioasă. Subiecții care suferă de migrene cu aură suferă, de asemenea, frecvent migrene fără aură. Severitatea durerii, durata cefaleei și frecvența atacurilor sunt variabile.

Se consideră că migrenele sunt cauzate de un amestec de factori de mediu și genetici. În timp ce mecanismele de bază nu au fost complet elucidate, se crede că ele implică nervii și vasele de sânge ale creierului. Există patru faze posibile ale unei migrene, deși nu toate fazele sunt întotdeauna experimentate:

- prodromul, care apare cu ore sau zile înainte de durerea de cap;
- aura, care precede imediat durerea de cap;
- faza durerii (sau cefaleei); și
- postdromul (efecte experimentate după sfârșitul unei migrene).

Simptomele prodromale sau premonitorii apar de obicei cu două ore până la două zile înainte de începerea durerii sau aurei. Simptomele prodromale includ starea de spirit modificată, iritabilitatea, depresia sau euforia, oboseala, pofta de anumite alimente, rigiditatea mușchilor (în special la nivelul gâtului), constipația sau diareea și sensibilitatea la mirosuri sau zgomot. Simptomele prodromale pot apărea în migrenele cu sau fără aură (Rae-Grant 2004; Buzzi 2005; Rossi 2005; Samuels 2009).

Faza de aură este un fenomen neurologic focal tranzitor care apare înainte sau în timpul cefaleei (Aminoff 2009). O aură apare treptat în mai multe minute și durează în general mai puțin de o oră. Simptomele pot fi vizuale, senzoriale sau motorii. Efectele vizuale sunt cele mai frecvente (Olesen 2006).

Tulburările vizuale includ de obicei o zonă de alterare parțială a câmpului vizual care pâlpâie (cunoscut și sub numele de scotom scintilant). Acestea încep de obicei în apropierea centrului vizual și apoi se întind în lateral cu linii în zig-zag. Unii suferinzi se confruntă cu încețoșarea, în timp ce alții au o vedere scăzută sau orbire în jumătate din câmpul vizual, de obicei pe o parte a liniei mediane verticale (hemianopsie).

O aură senzorială poate include o senzație de ace care începe pe o parte a mâinii și brațului și se extinde în zona nas-gură pe aceeași parte. Amorțeala apare de

obicei după trecerea furnicăturilor. Alte simptome ale fazei de aură includ tulburări de vorbire sau limbaj, amețeli și probleme motorii. De asemenea, pot fi experimentate halucinații sau iluzii auditive (Slap 2008).

În faza de durere, cefaleea este de obicei unilaterală, pulsantă și de intensitate moderată până la severă (Tintinalli 2010). În alte cazuri, durerea poate fi bilaterală, în special la cei care au migrene fără aură. Mai puțin frecvent, durerea poate apărea în primul rând la nivelul gâtului sau în partea din spate sau în partea de sus a capului.

Durerea este frecvent însoțită de greață, vărsături, sensibilitate la lumină, sensibilitate la sunet, sensibilitate la mirosuri, oboseală și / sau iritabilitate (Aminoff 2009). Într-o migrenă bazilară, o migrenă cu simptome neurologice legate de trunchiul cerebral sau cu simptome neurologice pe ambele părți ale corpului efectele comune includ o senzație de vertij, amețelă și confuzie. Greața apare la aproape 90% dintre oameni, iar vărsăturile la aproximativ o treime. Alte simptome includ vedere încețoșată, înfundare nazală, diaree, urinare frecventă, paloare, transpirație, umflături sau sensibilitate a scalpului și rigiditate a gâtului.

Postdromul migrenei se referă la simptomele care apar odată ce s-a instalat durerea de cap acută (Bose 2016). Mulți raportează o senzație de durere în zona în care a fost migrenă, iar unii raportează tulburări de gândire pentru câteva zile după ce a trecut durerea de cap. Subiectul se poate simți obosit sau „mahmur” și poate avea dureri de cap, dificultăți cognitive, simptome gastro-intestinale, modificări ale dispoziției și slăbiciune (Kelman 2006).

Diagnosticul migrenei se bazează pe semne și simptome. Diagnosticul migrenei fără aură se poate face conform așa-numitelor „criterii 5, 4, 3, 2, 1” (International Headache Society 2004):

- Cinci sau mai multe atacuri - pentru migrena cu aură, două atacuri sunt suficiente pentru diagnostic;
- Durată de patru ore până la trei zile;
- Două sau mai multe dintre următoarele:
 - Unilateral (afectează jumătate din cap);
 - Pulsant;
 - Intensitatea durerii moderată sau severă;
 - Înrautățită de sau provocând evitarea activității fizice de rutină;
- Una sau mai multe dintre următoarele:
 - Greață și / sau vărsături;
 - Sensibilitate atât la lumină (fotofobie), cât și la sunet (fonofobie).

Dacă cineva se confruntă cu două dintre următoarele: fotofobie, greață sau incapacitate de muncă sau studiu pentru o zi, diagnosticul este mai probabil.

Migrenele pot fi împărțite în șapte subclase, dintre care unele includ alte subdiviziuni:

- Migrena fără aură, sau „migrenă comună”, implică migrenă care nu este însoțită de o aură;

- Migrena cu aură, sau „migrenă clasică”, implică de obicei migrenă însoțită de o aură. Mai puțin frecvent, o aură poate apărea fără dureri de cap sau cu dureri de cap non-migrenă. Alte două tipuri sunt migrenele hemiplegice familiare și migrenele hemiplegice sporadice, în care o persoană are migrene cu aură și cu slăbiciune motorie însoțitoare. O altă varietate este migrenă de tip bazilar, în care o durere de cap și aură sunt însoțite de dificultăți de vorbire, vertij, țiuțiu în urechi sau o serie de alte simptome legate de trunchiul cerebral, dar nu slăbiciune motorie;
- Sindroamele periodice ale copilăriei care sunt de obicei precursori ai migrenei includ vărsături ciclice (perioade intense de vărsături ocazionale), migrene abdominale (dureri abdominale, de obicei însoțite de greață) și vertij paroxistic benign din copilărie (atacuri ocazionale de vertij);
- Migrena retiniană implică migrenă însoțită de tulburări vizuale sau chiar orbire temporară la un ochi;
- Complicațiile migrenei descriu durerile de cap migrenoase și / sau aurele care sunt neobișnuit de lungi sau neobișnuit de frecvente sau asociate cu o criză sau o leziune cerebrală;
- Migrena probabilă descrie afecțiuni care au unele caracteristici ale migrenelor, dar în care nu există suficiente dovezi pentru a o diagnostica ca migrenă cu certitudine (în prezența abuzului concomitent de medicamente);
- Migrena cronică este o complicație a migrenelor și este o durere de cap care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru migrenă și apare pentru un interval de timp mai mare.

Tratamentele convenționale pentru migrenă includ analgezice simple, cum ar fi ibuprofen sau paracetamol (acetaminofen) pentru cefalee și alte medicamente pentru greață și evitarea declanșatorilor.

Tratamentul inițial recomandat pentru cei cu simptome ușoare până la moderate sunt analgezice simple, cum ar fi antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sau combinația de paracetamol, aspirină și cofeină (Gilmore 2011). Mai multe AINS, inclusiv diclofenac, ibuprofen și ketorolac prezintă dovezi care să susțină utilizarea acestora (Rabbie 2013; Derry 2013; Gilmore 2011). Aspirina poate ameliora, de asemenea, durerea de migrenă moderată până la severă, cu o eficacitate similară cu sumatriptanul (Kirthi 2013).

Triptanii sau ergotaminele pot fi prescrise persoanelor care suferă în cazul în care medicamentele simple pentru durere sunt ineficiente. Triptanii (de exemplu, sumatriptanul) pot fi eficienți atât pentru durere, cât și pentru greață și sunt tratamentele recomandate inițial pentru cei cu dureri moderate până la severe sau pentru cei cu simptome mai ușoare care nu răspund la analgezice simple (Bartleson 2010). Majoritatea efectelor secundare ale triptanilor sunt ușoare, cu toate acestea, au apărut cazuri rare de ischemie miocardică, astfel aceste medicamente nu sunt recomandate persoanelor cu boli cardiovasculare, care au avut un accident vascular cerebral sau au migrene care sunt însoțite de probleme neurologice. Triptanii trebuie, de asemenea, prescrși cu precauție pentru cei cu factori de risc pentru boli vasculare. Triptanii nu creează dependență, dar pot provoca dureri de cap asociate excesului de

medicamente dacă sunt utilizați mai mult de zece zile pe lună (Tepper 2010). Ergotamina și dihidroergotamina sunt medicamente mai vechi care sunt încă prescrise pentru migrene (Bartleson 2010). Acestea par a fi la fel de eficiente ca și triptanii și au efecte adverse care sunt de obicei benigne.

Medicațiile utile pentru prevenirea atacurilor de migrenă includ metoprolol, valproat, topiramidă, metoclopramidă intravenoasă și lidocaină intranasală (Armstrong 2013; Gilmore 2011). Metoclopramida este tratamentul recomandat pentru cei care se prezintă la serviciul de urgență. Haloperidolul poate fi, de asemenea, util în acest grup. O doză unică de dexametazonă intravenoasă, atunci când este adăugată la tratamentul standard al unui atac de migrenă, este asociată cu o scădere cu 26% a recidivei cefaleei în următoarele 72 de ore (Colman 2008).

Medicamentele sunt mai eficiente dacă sunt utilizate timpuriu în timpul unui atac. Utilizarea frecventă a medicamentelor poate duce la cefalee asociată utilizării excesive a medicamentelor, în care durerile de cap devin mai severe și mai frecvente. Acest lucru poate apărea cu triptani, ergotamine și analgezice, în special analgezice opioide. Din aceste motive, se recomandă utilizarea analgezicelor simple cel mult trei zile pe săptămână.

WO 2012/064892 A1 descrie compoziții cuprinzând un agonist al receptorului serotoninei și o diketopiperazină pentru tratarea migrenelor. EP 0 288 447 A1 descrie compoziția cuprinzând taurină, L-carnitină, gluconat de zinc și glerofosfat de calciu pentru tratarea bolilor neurologice, cum ar fi migrena. WO 2008/032222 A2 descrie acetil-L-leucina pentru tratarea vertijului și a altor tulburări de echilibru.

Având în vedere dezavantajele asociate cu tratamentele existente și având în vedere prevalența afecțiunii în populația generală, există o nevoie continuă de a dezvolta tratamente alternative pentru migrene, în special pentru tratamentul profilactic al aurei care nu a fost realizat folosind medicamente cunoscute în domeniu până în prezent. Prezenta dezvoltare abordează această nevoie de tratamente alternative pentru migrene și descrie leucina și acetil-leucina, precum și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea migrenelor.

REZUMATUL INVENȚIEI

Astfel, prezenta invenție se referă la acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu aceasta.

DESCRIEREA DESENELOR

Figura 1 demonstrează activitatea similară a leucinei și acetil-leucinei atunci când este expusă la celule de ovar de hamster chinez (CHO) bolnav de Niemann-Pick tip C (NPC) *in vitro*.

DESCRIERE DETALIATĂ

Invenția cuprinde agenți și compoziții pentru tratarea și / sau prevenirea migrenei la un subiect.

Acetil-DL-leucina este utilizată în Franța pentru tratarea vertijului acut din 1957 și are un profil de siguranță excelent. În ciuda numeroaselor ipoteze, inclusiv stabilizarea potențialului membranei, modurile sale de acțiune farmacologice și

electrofiziologice rămân neclare (Vibert 2001, Ferber-Viart 2009). Un studiu FDG- μ PET într-un model de șobolan al unei labirintectomii acute unilaterale (Zwergal, 2016) a arătat un efect semnificativ al unui enantiomer L, N-acetil-L-leucină, asupra compensării posturale prin activarea vestibulo-cerebelului și o dezactivare a talamusului posterolateral (Gunther 2015). Îmbunătățirea simptomelor cerebeloase într-o serie de cazuri cu pacienți cerebeloși cu etiologii diferite (Strupp 2013) susține eficacitatea terapeutică a acetil-DL-leucinei. O altă serie de cazuri nu a găsit beneficii (Pelz 2015). Analiza cantitativă a mersului a arătat că acetil-DL-leucina îmbunătățește, de asemenea, variabilitatea mersului la pacienții cu ataxie cerebelară (Schniepp 2015). Într-un al treilea studiu recent, la 12 pacienți cu Niemann-Pick tip C (NPC) acest agent a cauzat îmbunătățiri semnificative ale ataxiei (Bremova 2015). Mai mult, un studiu PET efectuat la pacienți cu ataxie de etiologii diferite, administrat cu acetil-DL-leucină, a demonstrat o creștere a metabolismului în creierul mediu și trunchiul cerebral inferior la respondenți (Becker-Bense, 2015), ceea ce ar putea explica beneficiile observate.

Cu toate acestea, până în prezent nu a existat nicio sugestie că acetil-leucina ar avea aplicații terapeutice în tratamentul migrenelor sau al simptomelor acestora, de exemplu, aurele. Prezenta cerere a demonstrat în mod surprinzător că acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru tratarea sau prevenirea migrenelor.

Referințele la "acetil-leucină" includ în întregime sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia, chiar dacă nu sunt menționate în mod expres.

Un "subiect", așa cum este utilizat aici, poate fi un vertebrat, un mamifer sau un animal domestic. Prin urmare, compozițiile conform invenției pot fi utilizate pentru a trata orice mamifer, de exemplu animale de fermă (de exemplu, un cal, vacă, oaie sau porc), animale de companie (de exemplu, o pisică, câine, iepure sau cobai), un animal de laborator (de exemplu, un șoarece sau șobolan), sau pot fi utilizate în alte aplicații veterinare. De preferință, subiectul este un om.

Termenul "tratare", așa cum este utilizat aici, se referă la reducerea frecvenței, ameliorarea sau eliminarea migrenelor sau a unuia sau mai multor simptome legate de acestea.

Termenul "prevenire", așa cum este utilizat aici, se referă la prevenirea migrenelor sau la unul sau mai multe simptome asociate cu acestea. Pentru toate exemplele de realizare descrise aici, de preferință acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, este utilizată profilactic.

Așa cum este utilizat aici, termenul "ameliorare" înseamnă transformarea migrenelor, sau a unuia sau mai multor simptome asociate acestora, în unele mai puțin severe sau mai puțin intense decât în absența tratamentului.

Așa cum este utilizat aici, termenul "reducerea frecvenței" înseamnă reducerea apariției migrenelor sau a unuia sau mai multor simptome asociate acestora, într-un anumit interval de timp în raport cu apariția în absența tratamentului.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia reduce frecvența, ameliorează sau elimină unul sau mai multe simptome de migrenă selectate dintre cefalee, oboseală, aură, greață, vărsături, sensibilitate la lumină, sensibilitate la sunet, sensibilitate la miros, transpirație, concentrare slabă, senzație de căldură sau frig, dureri abdominale și diaree.

Așa cum este utilizat aici, un simptom asociat cu migrena include orice manifestare clinică sau de laborator asociată cu o migrenă și nu se limitează la ceea ce subiectul poate simți sau observa.

Un aspect al invenției se referă la acetil-leucina sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau, mai preferabil, prevenirea unei

aure. Până în prezent nu au existat rapoarte despre medicamente care să poată preveni în mod specific o aură. De preferință aura este o aură vizuală.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene asociate cu o aură (de exemplu, o „migrenă clasică”).

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene care nu este asociată cu o aură (de exemplu, o „migrenă comună”).

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei aure asociate cu o durere de cap de migrenă.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei aure care nu este asociată cu o durere de cap de migrenă.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene hemiplegice. Pentru acest exemplu de realizare, migrena cuprinde de obicei o durere de cap și o aură care sunt însoțite de slăbiciune motorie.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene hemiplegice sporadice.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene vestibulare. Migrenele vestibulare pot fi definite în conformitate cu criteriile de diagnostic stabilite de Comitetul internațional de clasificare al Barany Society (Lempert 2012) și sunt caracterizate de obicei prin:

1. A. Cel puțin 5 episoade cu simptome vestibulare (definite de Barany Society's Classification of Vestibular Symptoms) de intensitate moderată sau severă, cu o durată de 5 minute până la 72 de ore;
2. B. Istoricul actual sau anterior de migrenă cu sau fără aură conform Clasificării Internaționale ale Tulburărilor de Cefalee (ICHD);
3. C. Una sau mai multe caracteristici ale migrenei cu cel puțin 50% din episoadele vestibulare:
 - cefalee cu cel puțin două dintre următoarele caracteristici: locație unilaterală, calitate pulsatorie, intensitate moderată sau severă a durerii, agravare prin activitate fizică de rutină;
 - fotofobie și fonofobie;
 - aură vizuală;
4. D. Nu este mai bine explicat de un alt diagnostic vestibular sau ICHD.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene care

nu este o migrenă vestibulară sau care nu este o migrenă vestibulară asociată cu simptome de vertij.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene care nu este asociată cu vertij sau simptome de vertij. În unele exemple de realizare, migrena nu este asociată cu vertij acut sau vertij din cauza unei leziuni vestibulare periferice acute. În unele variante, migrena nu este asociată cu vertijul Meniere sau vertijul de origine inflamatorie (nevrită vestibulară) sau toxică.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene de tip bazilar. Pentru acest exemplu de realizare, migrena cuprinde de obicei o durere de cap și o aură care sunt însoțite de unul sau mai multe dintre următoarele simptome: dificultăți de vorbire, învârtirea lumii, sunete în urechi și alte simptome legate de trunchiul cerebral.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei migrene retiniene. Pentru acest exemplu de realizare, migrena retiniană include de obicei dureri de cap însoțite de tulburări vizuale sau orbire temporară.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea migrenei cronice. Așa cum este utilizat aici, termenul "migrenă cronică" se referă la un subiect care suferă mai mult de cincisprezece zile de cefalee pe lună pe o perioadă de trei luni, dintre care mai mult de opt sunt migrene, în absența medicamentelor (așa cum este definit de The International Headache Society).

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea migrenei episodice. Așa cum este utilizat aici, „migrenă episodică” se referă la un subiect care suferă mai puțin de cincisprezece zile de cefalee pe lună pe o perioadă de trei luni, în absența medicamentelor (așa cum este definită de The International Headache Society).

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea migrenei acute.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unuia sau mai multor simptome prodromale asociate cu o migrenă. De preferință, simptomele prodromale sunt selectate dintre una sau mai multe modificări ale dispoziției, iritabilității, depresiei sau euforiei, oboselei, poftei pentru anumite alimente, mușchilor înțepeniți (în special la nivelul gâtului), constipației, diareei și sensibilității la mirosuri și zgomot.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea durerii asociate cu o migrenă.

Un alt aspect al invenției se referă la acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unuia sau mai multor simptome postdromale asociate cu o migrenă. De preferință, simptomele postdromale sunt selectate dintre una sau mai multe dureri în zona în care a fost migrena, tulburări de gândire, oboseală, dureri de cap, dificultăți cognitive, simptome gastro-intestinale, modificări ale dispoziției și slăbiciune.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia reduce, ameliorează sau elimină durerile de cap de migrenă.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia reduce, ameliorează sau elimină aura. Mai preferabil, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia reduce frecvența, ameliorează sau elimină

unul sau mai multe simptome selectate dintre problemele vizuale sau tulburările vizuale, amorțeală sau furnicături, amețeli, probleme de echilibru, probleme motorii, dificultăți de vorbire și pierderi ale conștiinței. De preferință, acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, împiedică să apară o aură, de exemplu, împiedicând să apară unul sau mai multe dintre simptomele menționate mai sus.

O "cantitate eficientă terapeutic" sau o "cantitate eficientă profilactic" dintr-un agent este orice cantitate care, atunci când este administrată unui subiect, este cantitatea de agent necesară pentru a produce efectul dorit. Doza poate fi determinată în funcție de diverși parametri, în special în funcție de forma specifică de leucină sau acetil-leucină utilizată; vârsta, greutatea și starea pacientului care urmează să fie tratat; calea de administrare; și regimul necesar. Un medic va putea determina calea necesară de administrare și dozare pentru un anumit pacient. O doză zilnică tipică poate fi de la aproximativ 10 la 225 mg pe kg, de la aproximativ 10 la 150 mg pe kg, de preferință de la aproximativ 10 mg / kg la 100 mg / kg de greutate corporală. De exemplu, cantitatea eficientă profilactic de acetil-leucină utilizată poate fi între 0,5 g și 15 g pe zi, sau între 1 g și 10 g pe zi, de preferință între 1,5 g și 7 g pe zi. Mai multe detalii despre dozaje sunt furnizate mai jos.

Acetil-leucina și compozițiile acesteia

Acetil-leucina sub formă racemică și sărurile acesteia sunt cunoscute pentru eficacitatea lor în tratamentul simptomatic al vertijului de diferite origini, în special vertijul datorat unei leziuni vestibulare periferice acute. Acetil-leucina este comercializată de Pierre Fabre Medicament sub formă racemată ca medicament anti-vertij sub denumirea Tanganil®. Rezultatele clinice referitoare la acetil-leucină raportate de diverși autori demonstrează o îmbunătățire a simptomologiei vertijului în mai mult de 95% din cazuri, inclusiv dispariția atacurilor de vertij.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este sub formă racemică, ceea ce înseamnă că compusul cuprinde aproximativ cantități egale de enantiomeri. Alternativ, acetil-leucina poate fi prezentă într-un exces enantiomeric fie al L-enantiomerului, fie al D-enantiomerului. Formele racemice și enantiomerice pot fi obținute în conformitate cu procedurile cunoscute în domeniu.

Într-o variantă preferată în mod particular, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este sub forma enantiomerului L.

Într-o altă variantă de realizare, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este sub forma enantiomerului D.

De preferință, acetil-leucina este sub formă de bază liberă. Acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată și administrată unui subiect în conformitate cu învățăturile cunoscute în domeniu.

Acetil-leucina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi astfel formulată ca o compoziție farmaceutică, cuprinzând opțional unul sau mai mulți purtători, diluanți sau excipienți acceptabili farmaceutic.

Agentul activ (compoziția) poate fi utilizat într-o monoterapie (adică utilizarea agentului activ singur) pentru tratarea migrenei la un subiect. Alternativ, agentul activ (compoziția) poate fi utilizat ca adjuvant sau în combinație cu terapii cunoscute, pentru tratarea migrenei la un subiect.

Agentul activ (compoziția) poate lua oricare dintre o serie de forme diferite, în special în funcție de modul în care urmează să fie utilizat. Astfel, de exemplu, agentul sau compoziția poate fi sub formă de pulbere, comprimat, capsulă, lichid, unguent,

cremă, gel, hidrogel, aerosol, spray, soluție micelară, platură transdermic, suspensie de lipozomi sau orice altă formă adecvată care poate fi administrat unei persoane sau unui animal care are nevoie de tratament. Se va aprecia că purtătorul compoziției farmaceutice conform invenției ar trebui să fie unul care este bine tolerat de subiectul cărui i se dă.

Un "purtător acceptabil farmaceutic", după cum se menționează aici, este orice compus cunoscut sau combinație de compuși cunoscuți, care sunt cunoscuți de specialiștii în domeniu pentru a fi utili în formularea compozițiilor farmaceutice.

Purtătorii acceptabili sau diluanții pentru utilizare terapeutică sunt bine cunoscuți în domeniul farmaceutic și sunt descriși, de exemplu, în Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).

Exemple de purtători adecvați includ lactoză, amidon, glucoză, metil celuloză, stearat de magneziu, manitol, sorbitol și altele asemenea. Exemple de diluanți adecvați includ etanol, glicerol și apă.

Exemple de astfel de excipienți adecvați pentru diferitele forme diferite de compoziții farmaceutice descrise aici pot fi găsite în "Manualul excipienților farmaceutici, ediția a II-a, (1994), editat de A Wade și PJ Weller. Exemple de astfel de excipienți sunt gelatina, gumă arabică, lactoză, celuloză microcristalină, amidon, amidon glicolat de sodiu, hidrogen fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, dioxid de siliciu coloidal și altele asemenea.

Alegerea purtătorului farmaceutic, a excipientului sau a diluantului poate fi selectată în ceea ce privește calea de administrare intenționată și practica farmaceutică standard. Compozițiile farmaceutice pot cuprinde ca, sau în plus, purtător, excipient sau diluant orice liant(i) adecvat(i), lubrifiant(i), agent(i) de suspendare, agent(i) de acoperire, agent(i) de solubilizare.

Exemple de lianți adecvați includ amidon, gelatină, zaharuri naturale precum glucoza, lactoză anhidră, lactoză cu flux liber, beta-lactoză, îndulcitori de porumb, gume naturale și sintetice, precum salcâm, tragacant sau alginat de sodiu, carboximetil celuloză și polietilen glicol.

Exemple de lubrifianți adecvați includ oleat de sodiu, stearat de sodiu, stearat de magneziu, benzoat de sodiu, acetat de sodiu, clorură de sodiu și altele asemenea. În compoziția farmaceutică pot fi furnizați conservanți, stabilizatori, coloranți și chiar agenți de aromatizare. Exemple de conservanți includ benzoatul de sodiu, acidul sorbic și esterii acidului p-hidroxibenzoic. Pot fi utilizați și antioxidanți și agenți de suspendare.

Într-o variantă preferată, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un solid, iar compoziția poate fi sub formă de pulbere sau comprimat. Un purtător solid acceptabil farmaceutic poate include una sau mai multe substanțe care pot acționa, de asemenea, ca agenți de aromatizare, tampoane, lubrifianți, stabilizatori, solubilizatori, agenți de suspendare, agenți de umectare, emulgatori, coloranți, materiale de umplutură, agenți de glisare, agenți de compresie, lianți inerti, îndulcitori, conservanți, coloranți, acoperiri sau agenți de dezintegrare a comprimatelor. Purtătorul poate fi, de asemenea, un material de încapsulare. În pulberi, purtătorul este un solid fin divizat, care se amestecă cu agenții activi fin divizați conform invenției. În comprimate, agentul activ poate fi amestecat cu un purtător având proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorită. Pulberile și comprimatele conțin, de preferință, până la 99% din agenții activi. Purtătorii solizi potriviți includ, de exemplu, fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, zaharuri, lactoză, dextrină, amidon, gelatină, celuloză, polivinilpirolidină, ceruri cu topire scăzută

și rășini schimbătoare de ioni. Într-o altă realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un gel și compoziția poate fi sub formă de cremă sau altele asemenea.

Într-o altă realizare preferată, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un lichid, iar compoziția farmaceutică este sub forma unei soluții. Purtătorii lichizi sunt utilizați în prepararea soluțiilor, suspensiilor, emulsiilor, siropurilor, elixirurilor și compozițiilor sub presiune. Agentul activ conform invenției poate fi dizolvat sau suspendat într-un purtător lichid acceptabil farmaceutic cum ar fi apa, un solvent organic, un amestec de ambele sau uleiuri sau grăsimi acceptabile farmaceutic. Purtătorul lichid poate conține alți aditivi farmaceutici adecvați, cum ar fi solubilizatori, emulgatori, tamponi, conservanți, îndulcitori, agenți de aromatizare, agenți de suspendare, agenți de îngroșare, coloranți, regulatori de vâscozitate, stabilizatori sau osmo-regulatori. Exemple adecvate de purtători lichizi pentru administrare orală și parenterală includ apă (care conține parțial aditivi ca mai sus, de exemplu, derivați de celuloză, de preferință soluție de sodiu carboximetil celuloză), alcoolii (inclusiv alcoolii monohidrici și alcoolii polihidrici, de exemplu glicoli) și derivații acestora și uleiuri (de ex. ulei de nucă de cocos fracționat și ulei de arahide). Pentru administrare parenterală, purtătorul poate fi, de asemenea, un ester uleios, cum ar fi oleat de etil și miristat de izopropil. Purtătorii lichizi sterili sunt utili în compoziții sub formă lichidă sterilă pentru administrare parenterală. Purtătorul lichid pentru compozițiile sub presiune poate fi o hidrocarbură halogenată sau alt agent de propulsie acceptabil farmaceutic.

Compozițiile farmaceutice lichide, care sunt soluții sterile sau suspensii, pot fi utilizate, de exemplu, prin injecție intramusculară, intratecală, epidurală, intraperitoneală, intravenoasă și, în special, subcutanată. Agentul activ poate fi preparat ca o compoziție solidă sterilă care poate fi dizolvată sau suspendată în momentul administrării folosind apă sterilă, soluție salină sau alt mediu injectabil steril adecvat.

Agenții și compozițiile invenției pot fi administrați oral sub formă de soluție sterilă sau suspensie care conține alte substanțe dizolvate sau agenți de suspendare (de exemplu, suficientă soluție salină sau glucoză pentru a face soluția izotonică), săruri biliare, salcâm, gelatină, sorbitan monoleat, polisorbitat 80 (esteri oleatici ai sorbitolului și anhidridelor sale copolimerizate cu oxid de etilenă) și altele asemenea. Agenții utilizați conform invenției pot fi administrați de asemenea pe cale orală fie sub formă de compoziție lichidă, fie solidă. Compozițiile adecvate pentru administrare orală includ forme solide, cum ar fi pastile, capsule, granule, comprimate și pulberi și forme lichide, cum ar fi soluții, siropuri, elixiruri și suspensii. Formele utile pentru administrarea parenterală includ soluții sterile, emulsii și suspensii.

Acetil-leucina și compozițiile care o conțin pot fi administrate alternativ prin inhalare (de exemplu intranasal). Compozițiile pot fi, de asemenea, formulate pentru utilizare topică. De exemplu, cremele sau unguentele pot fi aplicate pe piele.

Acetil-leucina conform invenției poate fi încorporată într-un dispozitiv cu eliberare lentă sau întârziată. Astfel de dispozitive pot fi, de exemplu, inserate pe sau sub piele, iar medicamentul poate fi eliberat peste săptămâni sau chiar luni. Astfel de dispozitive pot fi deosebit de avantajoase atunci când este necesar un tratament pe termen lung cu acetil-leucină utilizat conform invenției și care ar necesita în mod normal o administrare frecventă (de exemplu, administrare cel puțin zilnică).

Într-o variantă preferată în mod special, compoziția farmaceutică este sub formă de comprimat. În comprimate, agentul activ poate fi amestecat cu un vehicul având proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorită. Comprimatele conțin, de preferință, până la 99% din greutatea agentului activ.

Astfel, într-o variantă preferată, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este furnizată într-o formă de dozare solidă adecvată pentru administrare orală, de preferință sub formă de comprimat.

Formulările farmaceutice sub formă de dozare orală solidă, cum ar fi comprimatele, pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmaceutic. Formulările farmaceutice sunt de obicei preparate prin amestecarea substanței active sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, cu purtători, diluanți sau excipienți acceptabili farmaceutic.

O comprimat poate fi formulată conform metodelor convenționale cunoscute în domeniu și poate fi acoperită sau neacoperită. Tanganil®, de exemplu, include amidon de grâu, amidon de porumb pregelatinizat, carbonat de calciu și stearat de magneziu ca excipienți. Aceiași excipienți sau similari pot fi utilizați în prezenta invenției. Compoziția precisă a fiecărui comprimat Tanganil® de 700 mg este după cum urmează: 500 mg acetyl-DL-leucină, 88 mg amidon de grâu, 88 mg amidon de porumb pregelatinizat (porumb), 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu. Aceleași comprimate pot fi utilizate în prezenta invenției. Alternativ, poate fi utilizată o versiune generică a acestor comprimate.

Așa cum s-a discutat mai sus, acetyl-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată și administrată ca o compoziție farmaceutică luând orice număr de forme diferite. De exemplu, acetyl-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică pentru a facilita eliberarea acesteia peste bariera hematoencefalică. Ca un alt exemplu, acetyl-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică pentru ocolirea barierei hematoencefalice. Sunt descrise formulări care facilitează livrarea peste bariera hematoencefalică sau care sunt adecvate pentru administrare într-un mod care ocolește bariera hematoencefalică pentru a prepara și administra leucina (nu acetyl) așa cum este descris aici. După cum s-a demonstrat în prezenta dezvăluire, expunerea la leucină la celulele care prezintă un fenotip al bolii lizozomale s-a îmbunătățit, cum ar fi expunerea la acetyl-leucină, disfuncția celulară (de exemplu, prin reducerea volumelor de stocare lizozomală către valorile de control), demonstrând astfel activitatea similară a leucinei și a acetyl-leucinei (vezi Figura 1).

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru nanolivrare, de exemplu, sisteme coloidale purtătoare de medicamente. Exemplele adecvate includ, dar nu se limitează la lipozomi, nanoparticule (de exemplu, nanoparticule polimerice, lipidice și anorganice), nanogeluri, dendrimeri, micelle, nanoemulsii, polimeromi, exosomi și puncte cuantice. (A se vedea, de exemplu, Patel 2017; Kabanov 2004; Cheng 2013; Lähde 2008).

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru eliberarea directă la sistemul nervos central (SNC), cum ar fi prin injecție sau perfuzie. Formulările și metodele de livrare directă către SNC sunt cunoscute în domeniu. (A se vedea, de exemplu, U.S. Patent No. 9,283,181). Exemple de astfel de administrări includ, dar nu se limitează la acestea, intranasal, intraventricular, intratecal, intracranian și livrare prin altoire pe mucoasa nazală.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) eliberare intranasală. (A se vedea, de exemplu, Hanson 2008). Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) eliberare printr-o grefă de mucoasă nazală. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție intracerebroventriculară sau infuzie. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție intracisternă

intratecală sau infuzie. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție sau perfuzie lombară intratecală. De exemplu, agentul activ poate fi formulat pentru administrare intratecală și / sau administrat intratecal în același mod sau similar discutat de Ory (2017).

Pot fi utilizate diverse tehnici, inclusiv, fără limitare, injectarea printr-o gaură de trepanație sau puncție cisternală sau lombară sau altele așa cum se cunoaște în domeniu. Diferite dispozitive, indiferent dacă sunt interne (de exemplu, implantate) sau externe, pot fi utilizate pentru livrare așa cum se cunoaște în domeniu, cum ar fi pompele, cateterele, rezervoarele, etc.

Într-o variantă, intervalul de administrare este o dată la două săptămâni. Într-o variantă, intervalul de administrare este o dată pe lună. Într-o variantă, intervalul de administrare este o dată la două luni. Într-o variantă, intervalul de administrare este de două ori pe lună. Într-o variantă, intervalul de administrare este o dată pe săptămână. Într-o variantă, intervalul de administrare este de două ori sau de mai multe ori pe săptămână. Într-o variantă, intervalul de administrare este zilnic. Într-o variantă, administrarea este continuă, cum ar fi perfuzia continuă.

Acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată într-o doză sau cantitate după cum este descris aici; doza poate fi ajustată în funcție de calea sa de administrare (de exemplu, livrare directă la SNC).

Dozare

Acetil-leucina, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi administrată la o doză de la aproximativ 500 mg la aproximativ 15 g pe zi, sau de la aproximativ 500 mg la aproximativ 10 g pe zi, de preferință de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 10 g pe zi. De preferință, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează pe cale orală solidă sau orală lichidă.

La începutul tratamentului sau în caz de eșec, doza poate fi crescută în siguranță până la 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g, 10 g, 11 g, 12 g, 13 g, 14 g, 15 g pe zi.

Dacă se administrează un enantiomer, dozele pot fi reduse în consecință. De exemplu, dacă se administrează numai acetil-L-leucină sau dacă se administrează numai acetil-D-leucină, doza poate fi între 250 mg și 15 g pe zi, între 250 mg și 10 g pe zi, între 250 mg și 5 g pe zi sau, de preferință, între 0,75 g și 5 g pe zi.

În conformitate cu prezenta invenție, acetil-leucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi administrată la o doză mai mare decât cea cunoscută anterior și / sau pentru o durată de tratament mai lungă decât cea cunoscută anterior. De exemplu, într-o variantă preferată, doza administrată este de la aproximativ 1 g la aproximativ 15g sau de la aproximativ 1 g la aproximativ 10 g pe zi, mai preferabil de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 7 g pe zi. De preferință, doza administrată poate fi între 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 g și 15 g pe zi. Mai preferabil, doza administrată poate fi între 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau 9 g și 10 g pe zi. Într-o variantă preferată, doza administrată poate fi mai mare de 1,5 g pe zi, dar mai mică de 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 sau 5 g pe zi. Într-o variantă preferată, doza este în intervalul mai mare de 2 g până la cel mult 6 g pe zi. Într-un exemplu de realizare preferat, aceste doze sunt administrate într-o formă de dozare orală solidă, preferabil comprimate. Într-un exemplu de realizare preferat, aceste doze sunt pentru acetil-leucină atunci când sunt în forma sa racemică. Dozele pentru acetil-leucină atunci când este prezent un exces enantiomeric pot fi mai mici decât cele descrise aici, de exemplu, cu aproximativ 50%

mai mici. Intervalele de doză menționate mai sus atunci când sunt înjumătățite sunt, de asemenea, cuprinse în mod explicit de invenție.

Doza zilnică totală poate fi distribuită în mai multe administrări, adică poate fi necesară administrarea de două sau mai multe ori pe zi pentru a obține doza necesară. De exemplu, numărul necesar de comprimate pentru a furniza doza zilnică totală de acetil-leucină poate fi împărțit în două administrări (de exemplu, dimineața și seara) sau trei administrări (de exemplu, dimineața, prânz și seara). Fiecare doză se administrează de preferință cu alimente. Astfel, ca exemplu, o doză zilnică totală de 3 g de acetil-DL-leucină poate fi administrată sub formă de două comprimate Tanganil® (sau echivalent) cu micul dejun, alte două comprimate cu prânzul și alte două comprimate cu cina.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este administrată o dată pe zi.

Într-o altă realizare preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează de două ori pe zi.

Într-o altă realizare preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează de trei ori pe zi, de preferință dimineața, la prânz și seara.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză de la aproximativ 500 mg la aproximativ 15 g pe zi.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză de la aproximativ 1500 mg la aproximativ 6000 mg pe zi.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză zilnică totală de la aproximativ 2500 mg la aproximativ 5500 mg pe zi.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este administrată sub formă de dozare unitară, în care doza unitară cuprinde 500 mg de agent activ.

Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză totală de aproximativ 3000 mg pe zi. Mai preferabil, acetil-leucina, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză de 1000 mg de trei ori pe zi, preferabil două comprimate de 500 mg, de trei ori pe zi.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză totală de aproximativ 4500 mg pe zi. Mai preferabil, acetil-leucina, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză de 1500 mg de trei ori pe zi, preferabil trei comprimate de 500 mg, de trei ori pe zi.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză totală de aproximativ 5000 mg pe zi. Mai preferabil, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia se administrează într-o doză de patru comprimate de 500 mg și două doze de trei comprimate de 500 mg.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează într-o doză totală de aproximativ 5500 mg pe zi. Mai preferabil, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia se administrează în două doze de patru comprimate de 500 mg și o doză de trei comprimate de 500 mg

Durata tratamentului poate varia în funcție de progresia clinică. De exemplu, poate dura șapte zile sau mai mult, două săptămâni sau mai mult, trei săptămâni sau mai mult, o lună sau mai mult, șase săptămâni sau mai mult, șapte săptămâni sau mai mult sau două luni sau mai mult. Într-o variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este administrată pentru o durată de tratament de două săptămâni sau mai mult.

Într-o altă variantă preferată, acetil-leucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, se administrează timp de trei luni sau mai mult, patru luni sau mai mult, cinci luni sau mai mult sau șase luni sau mai mult. Într-o variantă preferată, durata tratamentului este de 1 an sau mai mult, 2 ani sau mai mult, 4 ani sau mai mult, 5 ani sau mai mult, sau 10 ani sau mai mult. Într-o variantă preferată, durata tratamentului poate fi durata de viață a pacientului.

Oricare și toate combinațiile de formă de dozare, cantitatea de doză, schema de dozare și durata tratamentului sunt avute în vedere și cuprinse de invenție. O combinație preferată este o doză zilnică totală între 2 g și 6 g pe zi, administrată în trei administrări pe zi, pentru o durată de tratament de două luni sau mai mult. O altă combinație preferată este o doză zilnică totală de peste 3 g până la cel mult 5 g pe zi, luată prin trei administrări pe zi, pentru o durată de tratament de șase luni sau mai mult. De preferință, forma de dozare este o formă de dozare orală solidă, mai preferabil, comprimate.

Săruri

Agenții invenției pot fi prezenți ca săruri, în special săruri sau esteri acceptabili farmaceutic.

Sărurile acceptabile farmaceutic ale agenților conform invenției includ aditivi acide adecvate sau săruri bazice după caz. O revizuire a sărurilor farmaceutice adecvate poate fi găsită în Berge și colab., J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Sărurile se formează, de exemplu, cu acizi anorganici puternici precum acizii minerali, de ex. acid sulfuric, acid fosforic sau acizi hidrohalici; cu acizi carboxilici organici puternici, cum ar fi acizi alcanecarboxilici cu 1 până la 4 atomi de carbon care sunt nesubstituiți sau substituiți (de exemplu, cu halogen), cum ar fi acidul acetic; cu acizi dicarboxilici saturați sau nesaturați, de exemplu oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, ftalic sau tetraftalic; cu acizi hidroxicarboxilici, de exemplu acid ascorbic, glicolic, lactic, malic, tartric sau citric; cu aminoacizi, de exemplu acid aspartic sau glutamic; cu acid benzoic; sau cu acizi sulfonici organici, cum ar fi acizi (C₁-C₄)-alchil- sau aril-sulfonici care sunt nesubstituiți sau substituiți (de exemplu, cu un halogen), cum ar fi acidul metanic sau p-toluenul sulfonic.

Enantiomeri/Tautomeri

Invenția include, de asemenea, după caz, toți enantiomerii și tautomerii agenților invenției. Enantiomerii și / sau tautomerii corespunzători pot fi izolați / preparați prin metode cunoscute în domeniu.

Izomeri stereo și geometrici

Unii dintre agenții invenției pot exista ca stereoizomeri și / sau izomeri geometrici - de ex. pot avea unul sau mai mulți centri asimetrici și / sau geometrici și astfel pot exista sub două sau mai multe forme stereoizomerice și / sau geometrice.

Prezenta invenție are în vedere utilizarea tuturor stereoizomerilor individuali și a izomerilor geometrici ai acestor agenți și ai amestecurilor acestora. Termenii utilizați în revendicări cuprind aceste forme, cu condiția ca respectivele forme să păstreze activitatea funcțională adecvată (deși nu neapărat în același grad).

Prezenta invenție include, de asemenea, toate variațiile izotopice adecvate ale agentului sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. O variație izotopică a unui agent al invenției sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia este definită ca una în care cel puțin un atom este înlocuit cu un atom având același număr atomic, dar o masă atomică diferită de masa atomică de obicei găsită în natură. Exemple de izotopi care pot fi încorporați în agent și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, sulf, fluor și clor precum ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F și ^{36}Cl , respectiv. Anumite variații izotopice ale agenților și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, de exemplu, cele în care un izotop radioactiv, cum ar fi ^3H sau ^{14}C este încorporat, este util în studii de distribuție a țesuturilor substrat și / sau medicamentelor. Izotopii tritiază, adică ^3H și carbon-14, adică ^{14}C , sunt preferați în special pentru ușurința lor de preparare și detectabilitate. Mai mult, substituirea cu izotopi precum deuteriul, adică ^2H , poate oferi anumite avantaje terapeutice rezultate dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, timp de înjumătățire *in vivo* crescut sau doze reduse și, prin urmare, pot fi preferate în unele circumstanțe. Variațiile izotopice ale agenților din invenție și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora din această invenție pot fi preparate, în general, prin proceduri convenționale folosind variații izotopice adecvate ale reactivilor adecvați.

Solvați

Prezenta invenție include, de asemenea, forme de solvat ale agentului invenției. Termenii utilizați în revendicări cuprind aceste forme.

Polimorfi

Invenția se referă, de asemenea, la agenții invenției în diferitele sale forme cristaline, forme polimorfe și forme (an)hidre. Este bine stabilit în industria farmaceutică că compușii chimici pot fi izolați în oricare dintre astfel de forme prin variația ușoară a metodei de purificare și sau izolarea solvenților utilizați în prepararea sintetică a acestor compuși.

Toate caracteristicile descrise aici (inclusiv orice revendicări, rezumate și desene însoțitoare) și / sau toate etapele oricărei metode astfel dezvăluite, pot fi combinate cu oricare dintre aspectele de mai sus în orice combinație, cu excepția combinațiilor în care cel puțin unele dintre astfel de caracteristici și / sau pași se exclud reciproc.

Invenția va fi explicată acum în detaliu prin următoarele exemple nelimitative, care demonstrează utilitatea, printre altele, a acetil-leucinei în tratarea migrenei la un subiect.

EXEMPLE

Exemplul 1:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrene

Tanganil® a fost obținut de la Pierre Fabre Medicament (Franța) sub formă de comprimate.

Detalii pacient:

Gen: Feminin

Vârstă: 18

Înălțime: 1,75 m

Greutate: 65 kg

Tratament: Șase comprimate pe zi: două dimineața, două la prânz și două seara. Compoziția precisă a fiecărui comprimat de 500 mg Tanganil® este după cum urmează: 500 mg acetil-DL-leucină, 88 mg amidon de grâu, 88 mg amidon pregelatinizat de porumb (porumb), 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, subiectul a prezentat următoarele simptome timp de aproximativ 6-9 luni înainte de tratamentul cu Tanganil®:

- Atacuri de cefalee care durează de la câteva minute până la jumătate de oră; în aproximativ 4-6 zile pe săptămână; de 1-4 ori pe zi;
- Atacuri bruște de vertij. În timpul acestor atacuri, mișcările rapide ale capului au dus adesea la vertij puternic timp de câteva secunde. Aproximativ 1-3 zile pe săptămână; de 1-2 ori pe zi;
- Greață fără declanșator, de câteva minute până la o oră. Greața dispare atunci când pacientul se întinde sau cu tratament termic. Aproximativ 4-6 zile pe săptămână, de obicei seara;
- Durere în și în jurul ochilor / orificiilor ochiului atunci când privești în sus sau prea departe spre stânga sau spre dreapta, uneori durând o zi întreagă. Aproximativ o dată la două săptămâni.

Înainte de această perioadă de 6-9 luni înainte de tratamentul cu Tanganil®, subiectul avea ocazional vertij și greață, dar aproape niciodată dureri de cap. După tratamentul cu Tanganil®, subiectul a observat o schimbare după aproximativ două săptămâni și jumătate; majoritatea simptomelor au apărut doar pe jumătate ca frecvență. După patru săptămâni de tratament, subiectul a remarcat:

- Mai puține atacuri de cefalee; cam de două ori pe săptămână, de obicei dimineața;
- Aproape nici un atac de vertij brusc; aproximativ o dată la două săptămâni;
- Aproape nici o greață; aproximativ o dată la două săptămâni;
- Durerea în ochi / orificiile oculare a dispărut complet.

Pe o perioadă de cinci luni după administrarea a șase comprimate pe zi (2-2-2 pe zi), simptomele pacientei s-au inversat și a prezentat:

- frecvență crescută a durerilor de cap, aproximativ la fiecare două zile, de mai multe ori pe zi;
- frecvență crescută a atacurilor de vertij, în general coroborată cu cefaleea;
- simptome de greață aproximativ o dată pe săptămână;
- creșterea frecvenței și severității durerii oculare, incluzând severitatea ocazională până la punctul în care pacientul nu și-a putut menține ochii deschiși și durerea intensă atunci când privește în sus sau se concentrează asupra unui obiect.

Dozajul a fost crescut la 9 comprimate pe zi (3-3-3 pe zi); o doză totală de 4,5 g pe zi. Pe o perioadă de observație ulterioară de șase luni, pacienta:

- nu a mai avut alte atacuri de durere de cap;
- nu a avut atacuri de vertij sau amețeli;
- a avut doar două episoade scurte de greață;
- a avut un episod de durere în spatele ochilor.

Calitatea vieții a fost considerabil îmbunătățită, astfel încât subiectul a reușit să-și promoveze cu succes examenele finale la liceu. Simptomele pacientei s-au îmbunătățit, în special în ultimele câteva săptămâni ale acestei perioade de tratament:

- Durerea în ochi / orificii oculare a dispărut complet;
- Greața a dispărut aproape complet.

Pacienta a indicat că simptomele ei apar din nou foarte rar și că are doar atacuri ocazionale de vertij și cefalee asociate cu oboseala sau stresul sau în zilele foarte călduroase, pe care pacienta le-a atribuit circulației sale. Pacienta a indicat că apa potabilă ajută la atenuarea acestor atacuri.

Exemplul 2:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrena vestibulară

Detalii pacient:

Gen: Feminin

Vârstă: 18

Tratament: Șase comprimate de Tanganil® pe zi: două dimineața, două la prânz și două seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacienta a prezentat următoarele simptome: un total de aproximativ 50 de atacuri de vertij pe o perioadă de patru luni, fiecare durând aproximativ 20 de minute, dintre care 30% au fost însoțite de cefalee. Acest lucru a dus la cel puțin trei zile pe săptămână în concediu medical. La trei

săptămâni după începerea tratamentului cu Tanganil® (2-2-2 pe zi), pacienta nu mai suferise alte atacuri. Urmărirea ulterioară nu a evidențiat niciun atac în decurs de 14 săptămâni de la începerea tratamentului.

Exemplul 3:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrenă cu aură

Detalii pacient:

Gen: masculin

Vârstă: adult

Tratament: Zece comprimate de Tanganil® pe zi: patru dimineața, trei la prânz și trei seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de cel puțin un an:

- Atacuri de cefalee pe partea stângă care durează multe ore, din care 20% au fost însoțite de o aură vizuală, care durează aproximativ 5 minute;
 - frecvență: aproximativ o dată pe săptămână; răspuns la 600 mg de ibuprofen care a fost administrat o dată pe săptămână;
- Aură vizuală izolată în câmpul hemi stâng, cu o durată de aproximativ 5 minute;
 - frecvență de aproximativ patru ori pe lună.

După începerea tratamentului cu Tanganil®, pe o perioadă de două luni, pacientul a raportat doar o aură vizuală izolată, o aură vizuală cu cefalee de migrenă și o cefalee de migrenă pe partea stângă. Tratamentul a fost întrerupt după două luni. După încetarea acestei perioade de tratament de două luni, într-o perioadă ulterioară de 4 săptămâni, pacientul a raportat o creștere semnificativă a atacurilor, inclusiv șase atacuri de migrenă, una cu aură vizuală și o aură vizuală izolată. Tratamentul a fost reluat ulterior timp de aproape un an, timp în care pacientul a prezentat un atac de durere de cap de migrenă fără aură la fiecare două luni și un atac de durere de cap de migrenă cu aură la fiecare trei luni. Tratamentul a fost întrerupt ulterior și, în cele șase săptămâni următoare, pacientul a experimentat cinci atacuri de migrenă și trei atacuri cu aură.

Exemplul 4:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrenă și migrenă vestibulară

Detalii pacient:

Gen: masculin

Vârstă: 54

Tratament: Șase comprimate de Tanganil® pe zi: două dimineața, două la prânz și două seara timp de o săptămână; după aceea, zece comprimate de Tanganil® pe zi: patru dimineața, trei la prânz și trei seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de cel puțin un an:

- Aproape la fiecare a doua zi, atacuri de migrenă; nicio îmbunătățire cu Ibuprofen sau aspirină îmbunătățire cu Novalgin;
- Atacuri de vertij însoțite de cefalee, frecvență de aproximativ trei ori pe săptămână;
- În concediu medical prelungit și a înregistrat o pierdere semnificativă în greutate (12 kg).

După începerea tratamentului cu Tanganil® (2-2-2, timp de o săptămână, apoi 4-3-3 pe zi), într-o perioadă de 4 săptămâni, pacientul nu a mai raportat niciun atac de durere de cap și nici o cerință pentru analgezice. Durerile de cap au reapărut când medicamentul a fost oprit pentru o zi, astfel încât tratamentul a continuat.

Exemplul 5:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrene

Detalii pacient:

Gen: masculin

Vârstă: 54

Tratament: Comprimate de Tanganil® administrate pe zi așa cum este descris în Exemplul 4. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în Exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de mulți ani:

- Atacuri de cefalee care durează trei până la patru ore având o frecvență de aproximativ 20-25 cefalee pe lună;
- Atacuri de migrenă care durează trei până la patru ore având o frecvență de aproximativ trei sau patru pe lună și atacurile de migrenă cu aură o dată sau de două ori pe an.

Pe parcursul a șase săptămâni de tratament cu Tanganil®, pacientul a raportat o frecvență redusă a atacurilor de cefalee, de aproximativ trei pe lună și o frecvență redusă a atacurilor de migrenă, de aproximativ două pe lună. Pacientul a experimentat o ameliorare a simptomelor în câteva zile de la inițierea tratamentului.

Pacientul a continuat să ia Tanganil® timp de șase luni și apoi a întrerupt tratamentul timp de trei luni. În cele cinci săptămâni de la întreruperea tratamentului, pacientul a înregistrat o creștere a frecvenței atacurilor de migrenă la patru pe lună. Pacientul a reluat tratamentul cu Tanganil® și după trei luni a prezentat o reducere a frecvenței atacurilor de migrenă la două pe lună.

Exemplul 6:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrene

Detalii pacient:

Vârstă: 38

Tratament: Comprimate de Tanganil® administrate pe zi așa cum este descris în Exemplul 4. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în Exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de câțiva ani:

- Crize de migrenă fără aură care durează aproximativ trei zile având o frecvență de aproximativ două pe lună (aproximativ șase zile de migrenă pe lună);
- Odată cu atacurile de migrenă, simptomele însoțitoare includeau sensibilitate la sunet și lumină și uneori diaree înainte de inițierea migrenei.

Înainte de inițierea tratamentului cu Tanganil®, pacientul a fost tratat cel mai recent cu rizatriptan și naproxen. Pe parcursul a aproape opt săptămâni de tratament cu Tanganil®, pacientul a raportat o frecvență redusă a atacurilor de migrenă de aproximativ patru cu durată redusă. Două atacuri au durat două zile și două atacuri au durat doar o zi, comparativ cu trei zile de migrenă experimentate per atac înainte de tratamentul cu Tanganil®.

Pacientul a continuat să ia Tanganil® și peste patru luni de tratament a experimentat o reducere a zilelor cu migrenă de la 6 pe lună la 1,33 pe lună.

Exemplul 7:**Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrena vestibulară****Detalii pacient:**

Gen: Feminin

Vârstă: 70

Tratament: Zece comprimate de Tanganil® pe zi: patru dimineața, trei la prânz și trei seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de câțiva ani:

- Crize de migrenă cu o frecvență de aproximativ 3,3 pe lună;
- Simptome de vertij care însoțesc atacurile.

După începerea tratamentului cu Tanganil®, într-o perioadă de opt luni, pacientul a raportat un total de zece atacuri și o reducere a frecvenței atacului de la aproximativ 3,3 pe lună la 1,25 pe lună. Pacientul a raportat că atacurile au fost mai scurte și au avut o intensitate mai mică, inclusiv pentru simptomele de vertij.

Subiectul continuă să ia această doză. Calitatea vieții este considerabil îmbunătățită.

Exemplul 8:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrene

Detalii pacient:

Gen: masculin

Vârstă: 65

Tratament: Zece comprimate de Tanganil® pe zi: patru dimineața, trei la prânz și trei seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacientul a prezentat următoarele simptome timp de mulți ani:

- Atacuri de migrenă cu și fără aură, inclusiv migrenă cronică, cu o frecvență de aproximativ 20 pe lună;
- Dureri de cap zilnice tratate cu administrare regulată de analgezice.

Înainte de inițierea tratamentului cu Tanganil®, pacientul a luat diferite medicamente, inclusiv administrarea aproape zilnică de analgezice, precum și tratament cu triptani. După începerea tratamentului cu Tanganil®, în decurs de două luni, pacientul a raportat săptămâni fără migrenă pentru prima dată în mulți ani și fără a fi nevoie de medicamente suplimentare. Pacientul a raportat o reducere a frecvenței atacurilor de la aproximativ 20 pe lună la cinci pe lună, cu un total de aproximativ opt zile de cefalee pe lună.

Subiectul continuă să ia această doză. Calitatea vieții este considerabil îmbunătățită.

Exemplul 9:

Studiu de caz: Administrarea de acetil-leucină pentru migrene

Detalii pacient:

Gen: Feminin

Vârstă: 27

Tratament: Zece comprimate de Tanganil® pe zi: patru dimineața, trei la prânz și trei seara. Comprimate Tanganil® așa cum este descris în exemplul 1.

Înainte de tratamentul cu Tanganil®, pacienta a prezentat următoarele simptome timp de mulți ani:

- Atacuri de migrenă fără aură cu o frecvență de aproximativ 12 pe lună;
- Dureri de cap aproape zilnice.

După începerea tratamentului cu Tanganil®, pacienta a raportat o reducere a frecvenței atacurilor de migrenă de la aproximativ 12 pe lună la patru pe lună și o reducere a zilelor cu dureri de cap pe lună la patru.

Subiectul continuă să ia această doză. Calitatea vieții este considerabil îmbunătățită.

Exemplul 10:

Celulele ovariene de hamster chinezesc NPC (CHO) au fost tratate *in vitro* timp de 72 de ore cu 1 mM de acetyl-DL-leucină, acetyl-L-leucină, acetyl-D-leucină, DL-leucină, L-leucină și D-leucină, respectiv. Volumul relativ lizozomal a fost cuantificat prin LysoTracker.

Celulele NPC CHO s-a observat că au niveluri crescute de fluorescență LysoTracker față de controalele de tip sălbatic, ceea ce indică un volum lizozomal crescut al fenotipului bolnav.

Tratamentul celulelor NPC CHO cu fiecare dintre acetyl-DL-leucină, acetyl-L-leucină, acetyl-D-leucină, DL-leucină, L-leucină și D-leucină a redus semnificativ volumul lizozomal din celule. Datele prezentate în Figura 1 arată rezultatele fiecărui tratament, cu volumul lizozomal exprimat ca o modificare a pliului în raport cu fibroblastele de tip sălbatic netratate. Asteriscurile (**) indică valori $p < 0,01$ față de NPC1-nul netratat.

Datele arată că leucina și acetyl-leucina au demonstrat activitate similară *in vitro* și au fost ambele asociate cu rectificarea stocării lizozomale perturbate prin reducerea volumului lizozomal.

REFERINȚE

- Aminoff, Roger P. Simon, David A. Greenberg, Michael J. (2009). Neurologie clinică (7 ed.). New York, New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill. pp. 85-88;
- Armstrong, C.; American Academy of Neurology, American Headache Society (15 aprilie 2013); „AAN / AHS actualizează recomandările pentru prevenirea migrenei la adulți”;
- Medic de familie american 87 (8): 584-5;
- Bartleson J.D., Cutrer F.M. (Mai 2010); „Actualizare migrenă; Diagnostic și tratament”; Minn Med. 93 (5): 36-41;
- Becker-Bense și colab (2015) Rezumat EAN;
- Bose P.I., Goadsby P.J. ; 2016; „Postroma de migrenă”; Curr Opin Neurol, iunie; 29 (3): 299-301;
- Bremova și colab. (2015) Neurologie; 85 (16): 1368-75;
- Buzzi, M.G. ; Cologno, D. ; Formisano, R. ; Rossi, P. (oct-dec 2005); „Prodromii și faza incipientă a atacului de migrenă: relevanță terapeutică”; Neurologie funcțională, 20 (4): 179-83;
- Cheng și colab., "Nanoparticulele de curcumină foarte stabilizate testate într-un model de barieră sânge-creier *in vitro* și în șoarecii bolii Alzheimer Tg2576", The AAPS Journal, vol. 15, nr. 2, pp. 324-336 (2013);
- Colman I., Friedman B.W., Brown M.D., și colab. (Iunie 2008); „Dexametazonă parenterală pentru cefaleea migrenă acută severă: meta-analiză a studiilor controlate randomizate pentru prevenirea recurenței”; BMJ. 336 (7657): 1359-61;
- Derry, S. ; Rabbie, R. ; Moore, R.A. (30.04.2013); „Diclofenac cu sau fără antiemetic pentru cefalee migrenă acută la adulți”; Baza de date Cochrane de revizuire sistematice (4): CD008783;
- Ferber-Viart și colab. (2009) Audiol Neurootol; 14 (1): 17-25;
- Gilmore, B. ; Michael, M. (01.02.2011); „Tratamentul cefaleei acute de migrenă”; Medic de familie american; 83 (3): 271-80;
- Gunther și colab. (2015) PLoS One; 10 (3): e0120891;

Hanson și colab., "Livrarea intranasală ocolește bariera hematoencefalică pentru a viza agenții terapeutici către sistemul nervos central și pentru a trata bolile neurodegenerative", *BMC Neurosci.* 9 (Supliment 3): S5 (2008);

Subcomitetul de clasificare a cefaleei al Societății internaționale pentru cefalee (2004); „Clasificarea internațională a tulburărilor de cefalee: ediția a II-a”, *Cefalalgie.* 24 (Supliment 1): 9-160;

Kabanov și colab., "Noi Tehnologii pentru administrarea medicamentelor prin bariera sânge creier ", *Curr Pharm Des.*, 10 (12): 1355-1363 (2004));

Kelman L. (februarie 2006); „Postdromul atacului de migrenă acută”; *Cefalalgie.* 26 (2): 214-20;

Kirthi, V .; Derry, S .; Moore, R. A. (30.04.2013); "Aspirina cu sau fără antiemetic pentru durerile de cap acute de migrenă la adulți"; Baza de date Cochrane de revizuire sistematică (4): CD008041;

Lähde și colab. „Producerea de nanoparticule de L-leucină în diferite condiții folosind o metodă de reactor cu flux de aerosoli”, *Journal of Nanomaterials*, vol. 2008, articolul ID 680897 (2008);

Lempert, T, și colab; (2012) *Journal of Vestibular Research* 22; 167-172;

Oleson (Editor); „Durerile de cap”; Ediția a 3-a; 2006;

Ory și colab., "2-hidroxipropil- β -ciclodextrină intratecală scade progresia bolii neurologice în boala Niemann-Pick, tip C1: un studiu deschis, randomizat, de fază 1-2," Vol. 390, Ediția 10104, pp. 1758-1768 (2017);

Pelz și colab. (2015) *J Neurol*; 262 (5): 1373-5;

Patel și colab., „Străpungerea barierei sânge-creier: dezvoltări recente în administrarea medicamentelor către creier”, *CNS Drugs* 31: 109-133 (2017));

Rabbie, R .; Derry, S .; Moore, R.A. (30 aprilie 2013); „Ibuprofen cu sau fără antiemetic pentru dureri de cap de migrenă acută la adulți”; *Biblioteca Cochrane, Wiley* (4): CD008039;

Rae-Grant, [editat de] D. Joanne Lynn, Herbert B. Newton, Alexander D. (2004); *Neurologia de 5 minute se consultă.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 26;

Rossi, P; Ambrosini, A; Buzzi, MG (oct-dec 2005); „Prodromii și predictorii atacului de migrenă”; *Neurologie funcțională.* 20 (4): 185-91; PMID 16483459;

Samuels, A.H. Ropper, M.A. (2009); *Principiile neurologice ale lui Adams și Victor* (9 Ed.). New York: McGraw-Hill Medical; pp. Capitolul 10;

Schniepp și colab. (2015) *Cerebel*; 3:8;

Slap, G.B. (2008); *Medicină pentru adolescenți*; Philadelphia, PA: Mosby / Elsevier, p. 105; Strupp et al (2013) *J Neurol*; 260 (10): 2556-61;

Tepper S.J, Deborah E. (aprilie 2010); „Înteruperea ciclului de durere de cap datorat abuzului de medicamente” *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 77 (4): 236-42;

Tintinalli, J.E. (2010); *Medicină de urgență: un ghid de studiu cuprinzător (medicină de urgență (Tintinalli))*; New York: Companiile McGraw-Hill; pp. 1116-1117;

Vibert și colab. (2001), *Eur J Neurosci*; 13 (4): 735-48;

Zwergal et al (2016) *Brain Struct Funct*; 221 (1): 159-70.