



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41355 (13) C2

(51) 7 A61K31/425, A61P31/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРО-СНІДУ

(21) 95083996

(22) 25.02.1994

(24) 17.09.2001

(31) 93/02568

(32) 05.03.1993

(33) FR

(86) PCT/FR94/00208, 25.02.1994

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Буссо Анн, FR, Добль Адам, FR, Лувель Ерік, FR

(73) РОН-ПУЛЕНК РОРЕР С.А., GB

(56) EP, A, 0050551.

EP, A, 0282971.

Koppel B. et al. Antiepileptic drug treatment in patients with AIDS // Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Settle, Washington, USA, 1992, December, vol. 33, Suppl. 3, p. 69.

Hartung H.P. et al. Neuromusculare manifestationen der HIV-1 und HTLV-I-Infektionen // DTSG Med. Wochenschr (Germany, West), Dec. 16, 1988, vol. 113, № 50, p. 1975-81.

Malgouris C. et al. Riluzole, a novel antigitamate, prevents memory loss and hippocampal neuronal damage in ischemic gerbils // J. Neurosci. (US), Nov. 1989, vol. 9, № 11, p. 3720-7.

Meldrum B.S. et al. Excitatory amino acid receptors and disease // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. Vol. 5, № 4, 1992, p. 508-513.

Kieburzt et al. Excitotoxicity and dopaminergic dysfunction in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Dimencia Complex // Arch. Neurol., vol. 48, № 12, 1991, p. 1281-1284;

Girdlestone D. et al. Riluzole antagonises excitatore amino acid-evoked firing in rat facial motoneurons in vivo // Br. J. Pharmacol., vol. 97, Juillet 1989, p. 583P.

(57) 1. Применение рилузола или фармацевтически приемлемых солей этого соединения в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения нейро-СПИДа.

2. Применение по пункту 1, **отличающееся** тем, что лекарственное средство предназначено для лечения умственных расстройств, расстройств способности к познанию, невропатий, миопатий, расстройств зрения и любых неврологических симптомов, связанных с вирусом ВИЧ-1.3. Применение по пункту 1, **отличающееся** тем, что лекарственное средство содержит 25-200 мг рилузола.4. Применение по п. 1, **отличающееся** тем, что лекарственное средство предназначено для сокращения гибели нейронов, вызванной протеином GP-120 вируса ВИЧ-1.

Настоящее изобретение относится к новому терапевтическому применению рилузола или фармацевтически приемлемых солей этого соединения. Рилузол или его фармацевтические соли описаны как антиконвульсанты и антиэпилептики, например, в патенте EP 50551.

Теперь неожиданно обнаружено, что это соединение также может быть использовано для лечения нейро-СПИДа.

Под термином нейро-СПИД понимают умственные нарушения, нарушения способности к познанию, невропатию, миопатию, расстройства зрения и любые неврологические симптомы, связанные с вирусом ВИЧ-1.

Активность рилузола в отношении нейро-СПИДа была доказана в тесте на гибель нейронов, вызванную протеином GP-120, протеином

оболочки вируса ВИЧ-1, согласно следующему протоколу.

Готовят культуры кортикальных клеток по методике, описанной Синду и др. в журнале Brain Res., 572, 242-246 (1992). После 8-10 дней культивирования отбирают для тестов нейроны, которые приобрели правильную аксоновую форму. Клетки хранят при 37°C в термостате в атмосфере CO₂ в течение всего эксперимента.

Выживание нейронов оценивают до и через 24 часа после применения исследуемого продукта колориметрическим методом с Голубым Туспаном, подсчитывая заранее определенные поля (полуколичественный метод). Анализируют минимум 4 чашки культуры на концентрацию (100 нейронов на чашку).

В первой серии определяют выживание нейронов в культуральной среде в отсутствии какого-

либо продукта. В этом случае выживание нейронов составляет примерно 87%.

Во второй серии определяют токсичность GP120 в культуре. Наносят на культуральную среду только протеин GP120 в течение 24 часов при концентрации 20 пмоль, он вызывает гибель нейронов, порядка 43%.

В третьей серии исследуемый продукт, растворенный в диметилсульфоксиде (10^{-3} M), наносят за 5 минут до нанесения GP120 и затем инкубируют 24 часа при концентрациях от 10^{-7} до 10^{-8} моль. Полученные результаты являются следующими:

Серия 1 Контроль	Серия 2 Выживание нейронов	Серия 3 Выживание нейронов
Выживание нейронов	GP120 (20 пмоль)	GP120 и рилузол (10^{-7} моль)
87,2±7,2%	57,3±9,1%	80,6±9,9%

В качестве фармацевтически приемлемых солей могут быть, например, приведены соли присоединения минеральных кислот; таких как хлоридрат, сульфат, нитрат, фосфат, или органических кислот, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, оксалат, бензоат, фумарат, малеат, метансульфонат, изетионат, теофиллин-ацетат, салицилат, фенолфталеинат, метилен-био-β-оксинафтоат или замещенные производные этих соединений.

Лекарственные средства состоят по крайней мере из рилузола в свободном виде или в виде соли присоединения фармацевтически приемлемой кислоты, используемые индивидуально или в виде композиции, в которой он ассоциирован с любым другим фармацевтически приемлемым продуктом, который может быть инертным или физиологически активным. Лекарственные средства согласно изобретению могут быть применены оральным или парентеральным путем.

В качестве твердых композиций для орального введения могут быть использованы таблетки, пилюли, порошки (желатиновые капсулы, подушечки) или гранулы. В этих композициях активное начало согласно изобретению смешивают с одним или несколькими инертными разбавителями, такими как крахмал, целлюлоза, сахароза, лактоза или оксид кремния, в токе аргона. Кроме разбавителя эти композиции также могут включать другие вещества, например, одно или несколькими смазывающих агентов, таких как стеарат магния или тальк, краситель, покрывающий агент (драже) или лак.

В качестве жидких композиций для орального введения можно использовать растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и элексиры, фармацевтически приемлемые, содержащие инертные разбавители, такие как вода, этанол, глицерин, растительные масла или вазелиновое масло. Кроме разбавителя эти композиции могут содержать другие вещества, например, смачивающие агенты, подслащиватели, загустители, ароматизаторы или стабилизаторы.

Стерильные композиции для парентерального введения предпочтительно могут быть водными

или неводными растворами, суспензиями или эмульсиями. В качестве растворителя или носителя можно применять воду, пропиленгликоль, растительные масла, в частности, оливковое масло, органические сложные эфиры, пригодные для инъекций, например, этилолеат или другие подходящие органические растворители. Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, в частности смачивающие агенты, вещества, придающие изотоничность, эмульгаторы, диспергаторы и стабилизаторы. Стерилизацию можно проводить несколькими способами, например, асептической фильтрацией, введением в композицию стерилизующих агентов, облучением или нагреванием. Они также могут быть приготовлены в виде твердых стерильных композиций, которые могут быть растворены в момент применения в стерильной воде или в любой другой стерильной среде, пригодной для инъекций.

Дозы зависят от желаемого эффекта, длительности лечения и используемого пути введения; обычно они находятся между 50 и 400 мг в день при оральном пути для взрослого при единичных дозах от 25 до 200 мг активного вещества.

Обычно врач определяет подходящую дозировку в зависимости от возраста, веса и любых других факторов, присущих субъекту, подлежащему лечению.

Следующие примеры иллюстрируют лекарственные средства согласно изобретению.

Пример А

По обычной методике готовят таблетки, содержащие 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав:

- Рилузол	50 мг
- Маннитол	64 мг
- Микrokристаллическая целлюлоза	50 мг
- Подивидон, экципиент	12 мг
- Карбоксиметилкрахмал натрия-	16 мг
- Тальк	4 мг
- Стеарат магния	2 мг
- Безводный коллоидный оксид кремния	2 мг
- Смесь метилоксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля 6000, диоксида титана (72-3,5-24,5) до 1 готовой таблетки с оболочкой массой 245 мг	

Пример В

Готовят по обычной методике капсулы, содержащие 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав:

- Рилузол	50 мг
- Целлюлоза	18 мг
- Лактоза	55 мг
- Коллоидный оксид кремния	1 мг
- Карбоксиметилкрахмал натрия	10 мг
- Тальк	10 мг
- Стеарат магния	1 мг

Пример С

Готовят раствор для инъекций, содержащий 10 мг активного продукта, имеющий следующий состав:

- Рилузол	10 мг
- Бензойная кислота	80 мг

- Бензиловий спирт	0,06 см ³
- Бензоат натрія	80 мг
- 95%-й етанол	0,4 см ³
- Гідроксид натрія	24 мг
- Пропиленгліколь	1,6 см ³
- Вода	до 4 см ³ .

Изобретение также относится к способу получения лекарственных средств, полезных для лечения нейро-СПИДА, состоящему из смешивания рилузола или его фармацевтически приемлемых солей с одним или несколькими разбавителями и/или вспомогательными совместимыми и фармацевтически приемлемыми веществами.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
