



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41879 (13) C2

(51) 7 A61K31/425, A61P25/00

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

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МОТОНЕЙРОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 94085678
(22) 22 10 1992
(24) 15 10 2001
(31) 92/02696
(32) 06 03 1992
(33) FR
(86) PCT/FR92/00992, 22 10 1992
(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.
(72) Лювель Ерік, FR
(73) РОН-ПУЛЕНК РОПЕР С А, FR
(56) EP-A-0050551
EP-A-0282971
EP-A-0374041
WO-A-91/17984
WO-A-91/18892
"THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE", vol. 9, No. 11, Nov. 1989, pages 3720-3727, C. MALGOURIS et al. "RILUZOLE, A NOVEL ANTIGLUTAMATE, PREVENTS MEMORY LOSS AND HIPPOCAMPAL NEURONAL DAMAGE IN ISCHEMIC GERBILS" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 97, page 583P, D. GIRDLESTONE et al. "RILUZOLE ANTAGONISES EXCITATORY AMINO ACID-EVOKED FIRING IN RAT FACIAL MOTONEURONES IN VIVO" THERAPIE, vol. 45, no. 3, 1990, pages 277-279, TH. L. MUNSAT et al. "EXCITOTOXINS AND AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS" ANN NEUROL, vol. 22, no. 5, 1987, pages 575-579, A. PLATKIS et al. "ABNORMAL GLUTAMATE METABOLISM IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS" NEUROLOGY, vol. 41, no. 3, 1991, pages 392-393, A. PLATKIS et al. "DYSREGULATION OF GLU-

TAMATE METABOLISM IN ALS CORRELATION WITH GENDER AND DISEASE TYPE"

"PSCHYREMBEL KLINISCHES WÄRTERBUCH", 1986, WALTER DE GRUYTER, BERLIN, NEW YORK, p. 67 "Amyotrophische Lateralsklerose"

"THE MERCK MANUAL", 1987, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N.J., pp. 1438-1439 "MOTOR NEURON DISEASES"

(57) 1. Применение 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазола или соли этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой в качестве средства, предназначенного для лечения мотонейроновых заболеваний

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол или соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой применяют для лечения латерального амиотрофического склероза

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол или соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой применяют для лечения латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом

4. Применение по п. 2, отличающееся тем, что 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол или соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой применяют для лечения латерального амиотрофического склероза в бульбарной форме

5. Применение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что указанное средство содержит 25-200 мг 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазола

Настоящее изобретение относится к применению 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазола или соли этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения мотонейроновых заболеваний, особенно латерального амиотрофического склероза и, в особенности, латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом или в бульбарной форме

Известно, что 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол (международное общее название ри-

лузол) пригоден в качестве антиконвульсивного, анксиолитического и гипнотического (снотворного) лекарственного средства (европейский патент 50551), для лечения шизофрении (европейский патент 305276), для лечения расстройств сна (европейский патент 305277), для лечения нарушений сосудов мозга и в качестве анестезирующего средства (европейский патент 282971)

В настоящее время найдено, что 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол или соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой пригоден для лечения мотонейроновых забо-

леваний, особенно латерального амиотрофического склероза и, в особенности, латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом или в бульбарной форме

Это применение было установлено для человека при изучении двойном слепом опыте против плацебо 77 пациентов, пораженных мотоневроновыми заболеваниями и особенно латеральным амиотрофическим склерозом, лечили 2 раза по 50 мг рилузола в день перорально (таблетки с дозой 50 мг) в течение периода 12–18 месяцев и 78 пациентов получали плацебо

Полученные результаты анализировали по сроку выживания при исследовании, имея в виду, что "исследуемые мертвые" (исследуемый исход) включают действительно мертвых людей, но также и людей, клиническое состояние которых вызывает необходимость трахеотомии и перехода к респираторному обеспечению

При этом исследовании, 51% пациентов, получавших плацебо, умерли, тогда как этот процент снижается до 44% у пациентов, которые получали рилузол вероятность в тесте Wilcoxon (R L PREUCTICE, Biometrika, 65, 167–179 (1978)) равна 0,018, а вероятность в стратифицированном тесте Logrank (R PETO и J PETO, Journal of the Royal Statistical Society, серия A, т 135, 185–207 (1972)) равна 0,06

В случае субъектов, пораженных латеральным амиотрофическим склерозом с бульбарным началом или в бульбарной форме (наиболее тяжелая форма заболевания, обычное среднее выживание этого типа пациентов составляет менее 3-лет), 65% пациентов, получавших плацебо, умерли, тогда, как этот процент снижается до 47% в случае пациентов, получавших рилузол вероятность в тесте Wilcoxon равна 0,011, а вероятность в тесте Logrank (R PETO и J PETO, Journal of the Royal Statistical Society, серия A, т 135, 185–207 (1972)) равна 0,032

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол, следовательно, увеличивает статистически значительным образом выживание пациентов, пораженных мотоневроновыми заболеваниями и особенно латеральным амиотрофическим склерозом, и этот эффект особенно четко проявляется у пациентов, пораженных латеральным амиотрофическим склерозом с бульбарным началом или в бульбарной форме

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол может быть получен способом, описанным в европейском патенте 50551

В качестве фармацевтически приемлемых солей особенно можно назвать соли присоединения неорганических кислот, такие, как хлорид, сульфат, нитрат, фосфат, или органических кислот, такие, как ацетат, пропионат, сукцинат, оксалат, бензоат, фумарат, малеат, метансульфонат, изотионат, теофиллин-ацетат, салицилат, фенолфталин, метилен-бис-β-оксинафтоат, или производных от замещения этих производных

Лекарственные средства согласно изобретению образованы 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазолом в свободной форме или в виде соли присоединения фармацевтически приемлемой кислоты, в чистом виде или в форме композиции,

в которой 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазол (или его соль) ассоциирован с любым другим, фармацевтически приемлемым продуктом, который может быть инертным или физиологически активным Лекарственные средства согласно изобретению можно вводить орально, парентерально, ректально или топически

В качестве твердых композиций для орального введения могут быть использованы таблетки, пилюли, порошки (в желатиновых капсулах, облатках) или гранулы В этих композициях действующее начало согласно изобретению смешано с одним или несколькими инертными разбавителями, такими, как крахмал, целлюлоза, сахароза, лактоза или диоксид кремния, в токе аргона Эти композиции также могут включать другие вещества, чем разбавители, например, одно или несколько смазочных веществ, таких, как стеарат магния или тальк, краситель, предохранительная оболочка (драже) или лак

В качестве жидких композиций для орального введения можно использовать растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, фармацевтики приемлемые и содержащие инертные разбавители, такие, как вода, этанол, глицерол, растительные масла или парафиновое масло Эти композиции могут включать другие вещества, чем разбавители, например, смачивающиеся порошки, подслащивающие вещества, сгустители, ароматизирующие вещества или стабилизаторы

Стерильные композиции для парентерального введения могут представлять собой предпочтительно водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии В качестве растворителя или эксципиента можно применять воду, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в особенности оливковое масло, сложные органические инъекционные эфиры, например, этилолеат, или другие пригодные органические растворители Эти композиции также могут содержать вспомогательные средства, в особенности смачиватели, изотонизирующие агенты, эмульгаторы, диспергаторы и стабилизаторы Стерилизацию можно осуществлять несколькими способами, например, путем асептизирующей фильтрации, включения в композицию стерилизующих агентов, путем облучения или за счет нагревания Они также могут быть приготовлены в форме твердых стерильных композиций, которые в момент использования могут быть растворены в стерильной воде или в любой другой стерильной инъекционной среде

Композиции для ректального введения представляют собой свечи или ректальные капсулы, которые содержат, кроме активного продукта, эксципиенты, такие, как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли

Композиции для топического применения могут представлять собой например, кремы, лосьоны, жидкости для полоскания, капли в нос или аэрозоли

Дозы зависят от искомого эффекта, длительности лечения и используемого пути введения, обычно они составляют 50–400 мг в день перорально для взрослого с унитарными дозами, достигающими до 25–200 мг активного вещества

Обычно врач определяет соответствующую дозировку в зависимости от возраста, веса и всех других факторов, присущих излечиваемому субъекту

Следующие примеры иллюстрируют лекарственные средства согласно изобретению

Пример А.

Обычным способом готовят таблетки с дозой 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол	50 мг
Маннитол	64 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	50 мг
– Polyvidone – эксципиент	12 мг
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	16 мг
Тальк	4 мг
Стеарат магния	2 мг
Безводный коллоидальный оксид кремния	2 мг
Смесь метилгидроксипропил-целлюлозы, полиэтиленгликоля 6000, диоксида титана (72 – 3,5 – 24,5) вплоть до 1-й покрытой пленкой таблетки общим весом	245 мг

Пример Б.

Обычным способом готовят желатиновые капсулы с 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол	50 мг
Целлюлоза	18 мг
Лактоза	55 мг
Коллоидальный диоксид кремния	1 мг
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	10 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	1 мг

Пример В.

Готовят раствор для инъекции, содержащий 10 мг активного продукта и имеющий следующий состав

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол	10 мг
Бензойная кислота	80 мг
Бензиловый спирт	0,06 см ³
Бензоат натрия	80 мг
95%-ный этанол	0,4 см ³
Гидроксид натрия	24 мг
Пропиленгликоль	1,6 см ³
Вода	До общего объема 4 см ³

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

