



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41906 (13) C2

(51) 7 A61K31/425, A61P25/00

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ВИКЛИКАНИХ ТРАВМАМИ

(21) 95062798  
(22) 10 12 1993  
(24) 15 10 2001  
(31) 92/15148  
(32) 16 12 1992  
(33) FR  
(86) PCT/FR93/01229, 10 12 1993  
(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.  
(72) Добл Едем, GB, Лувель Ерік, FR, Претт Дже-  
ремі, GB, Штутцманн Жан-Марі, FR  
(73) РОН-ПУЛЕНК РОРЕР С А, FR  
(56) SOC NEUROSC ABSTR, vol 14, 1988, page 774  
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,  
vol 175, no 2, 1990, pages 185–174  
SCIENCE, vol 244, no 4906, 1989, pages 798–800 –  
EP, A, 0282971  
NEUROSCIENCE LETTERS, vol 140, no 2, 22 July  
1992, pages 225–230  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol 9, no 11,  
1989, pages 3720–3727  
NEUROPHARMACOLOGY, vol 24, no 11, 1985,  
pages 1085–109  
NEUROSCIENCE LETTERS, vol 147, no 2, 7 De-  
cember 1992, pages 209–212

(57) 1 Способ лечения неврологических наруше-  
ний, вызванных травмами, **отличающийся** тем,  
что в указанном способе используют лекарствен-  
ное средство, содержащее эффективное количе-  
ство рилузола или его фармацевтически прием-  
лемые соли  
2 Способ по п 1, **отличающийся** тем, что указан-  
ные неврологические нарушения вызваны спин-  
номозговыми травмами  
3 Способ по п 1, **отличающийся** тем, что указан-  
ные неврологические нарушения вызваны череп-  
ными травмами  
4 Способ по п 1, **отличающийся** тем, что указан-  
ные неврологические нарушения вызваны череп-  
но-спинальными травмами  
5 Способ по любому из пп 1-4, **отличающийся**  
тем, что орально вводят лекарственное средство,  
содержащее 25-200 мг рилузола  
6 Способ по любому из пп 1-4, **отличающийся**  
тем, что внутривенно вводят лекарственное сред-  
ство, содержащее 12,5-200 мг рилузола

Настоящее изобретение касается нового те-  
рапевтического применения рилузола или фарма-  
цевтически пригодных солей этого соединения

Известно, что рилузол используется в ка-  
честве противосудорожного, анксиолитического и  
снотворного средства (патент EP 505551), при ле-  
чении шизофрении (EP 305276), при лечении рас-  
стройств сна и депрессии (EP 305277), при лече-  
нии сосудисто-мозговых нарушений и в качестве  
анестезирующего средства (EP 282971)

Теперь совершенно неожиданно было обна-  
ружено, что это соединение может быть также ис-  
пользовано для лечения неврологических наруше-  
ний, вызванных травмами, а в частности, спинно-  
мозговыми травмами, черепными или черепно-  
спинальными травмами

Активность этого соединения была проде-  
монстрирована в отношении травм спинного мозга  
на модели травмы костного мозга у крысы, осу-  
ществленной по методике сжатия с помощью бал-  
лончика спинного мозга поясничного уровня, опи-

санной Zileli et coll, Acta Neuroch, 108, 140–147  
(1991) и Pointillart et coll, J of Neurotrauma, 10, 2,  
201–213 (1993) Рилузол (4 мг/кг внутривенно/в  
день) вводили через 5 минут после создания трав-  
мы, а затем каждый день в течение 7 дней В груп-  
пе животных, не получавших заявленного соеди-  
нения (10 крыс), 2 крысы умерли на третий день, 7  
крыс не восстановились после травмы, 1 крыса  
восстановилась на седьмой день В группе живот-  
ных, обработанных рилузолом (10 крыс), 1 крыса  
умерла на седьмой день, 1 крыса не восстанови-  
лась от нарушений и 8 крыс обрели способность к  
движению и свой прежний потенциал вызванный  
чувствительностью тела (сомэстезия) между трет-  
ьим и седьмым днем

Активность этого соединения в отношении  
травм спинного мозга была также продемонстри-  
рована как на модели травмы костного мозга у  
крысы, осуществленной по методике брюшного  
сдавливания, описанной E C Benzol et coll,  
Journal of Spinal Disorders, 3, 4, 334–338 (1990), так

и на модели травматической квадриплегии, вызванной сдавливанием спинного мозга с помощью способного раздуваться микробаллончика осуществленной в соответствии с методикой, описанной D. Martin et coll., *Journal of Neuroscience Research*, 32, 539–550 (1992).

В этих тестах рилузол уменьшал неврологический дефицит животных (паралич нижних конечностей), вызванный травмой спинного мозга, а также гистопатологическими нарушениями (омертвление костного мозга). Названное уменьшение составляло в основном 5% или более этого.

Активность этого соединения также была продемонстрирована на модели спинномозговой травмы, осуществленной на 15 кроликах породы "Fauve de Bourgogne" весом 4 кг ( $\pm 200$  г). Кролики были разделены на три группы, в каждой из которых животные получили травмы различной тяжести в соответствии со следующим протоколом:

а) подготовка животного. Кроликам вводят внутримышечно 5 мг валиума® и 1/16 мг атропина. Спустя 30 минут устанавливают солеую изотоническую перфузию и анестезируют кроликов с помощью медленного внутривенного введения 40 мг/кг несдонала®. Затем устанавливают кардиоскоп, так у животного может возникнуть (особенно при повторном введении несдонала®) длительное апноэ с брадикардией;

в) регистрация соматостетически вызванных потенциалов (СВП) — эти регистрации уточняют целостность чувствительных путей костного мозга. Стимуляция осуществляется на уровне внутреннего подколенного седалищного нерва (ВПС). Интенсивность стимуляции рассчитана так, чтобы вызвать потенциал в чувствительных волокнах большого калибра и это осуществляется на уровне порога моторного раздражения (минимальное движение лапы). Сбор информации происходит с помощью электрода, плантированного в скальпе на уровне париетальной контралатеральной корки. Контрольный электрод помещен на среднюю линию скальпа на лобном уровне (Fz). СВП регистрируют перед наложением катетера, чтобы получить контрольную информацию.

с) создание травм. Травмы создают с помощью способного раздуваться баллонета катетера Fogarty French 3, помещенного в спинномозговой канал в положение, находящееся вне твердой мозговой оболочки. Для этого выполняют нижнюю поясничную ламинэктомию. Вскрытие желтого лигамента обеспечивает проникновение катетера до уровня первого поясничного позвонка. Операционную рану закрывают. Новое значение СВП регистрируют для того, чтобы убедиться в отсутствии функциональных травм при прохождении катетера. Нарушения (травмы) затем создают с помощью наддуваемого баллончика, в который подают различные количества воздуха (0,2, 0,4, 0,55 мл воздуха), затем катетер извлекают. Новое значение СВП регистрируют сразу же после создания травмы и сравнивают (по амплитудам и латентности) со значением СВП контрольным.

д) соединение. Вводят внутрибрюшинно 1 раз в день в течение 5 дней в дозах, составляющих от 1 до 8 мг/кг.

е) гистология. Отбирают блок-фрагмент позвоночного столба-костного мозга, включающий по-

раженный уровень, и помещают его в 10%-ный формалин. Через неделю костный мозг экстрагируют из блок-фрагмента (это время фиксирования кажется необходимым для того, чтобы исключить посмертную травму). Геморрагическая зона, видимая невооруженным глазом, показывает уровень травмы. Гистологические срезы, сделанные на разных уровнях, точно показывают распространение травматических нарушений.

ф) результаты. Рилузол позволяет снизить неврологический дефицит, вызванный травмой спинного мозга, защитить чувствительные неврологические тракты и уменьшить омертвевшую геморрагическую зону внутри серого вещества спинного мозга. Указанные снижения в основном составляют 5% и более.

Активность этого соединения при черепной травме показана на крысах в соответствии с методикой, описанной T.K. McIntosh et coll., *Central Nervous System Trauma*, 4, 2, 119–134 (1987).

В этом тесте рилузол улучшает неврологическое состояние животных, испытавших черепную травму, и уменьшает нарушения некротического характера. Это уменьшение в основном составляет 5% и более.

В качестве фармацевтически пригодных солей могут быть названы соли присоединения с минеральными кислотами, например, сульфат, нитрат, фосфат, или соли присоединения с органическими кислотами, например, ацетат, пропионат, сукцинат, оксалат, бензоат, фумарат, малеат, метансульфонат, изотионат, теофиллин-ацетат, салицилат, фенолфталат, метилен-бис- $\beta$ -оксинафтоат или замещенные производные этих производных.

Лекарственные формы образованы по меньшей мере одним рилузолом, взятым в свободном виде или в виде соли присоединения с фармацевтически пригодной кислотой, используемым индивидуально или в виде композиции, в которой рилузол соединен с любым другим фармацевтически пригодным веществом, которое может быть инертным или физиологически активным. Лекарственное средство, согласно изобретению, может быть использовано орально или парентерально.

В качестве твердых композиций для орального применения могут быть использованы таблетки, пилюли, порошки (желатиновые капсулы, драже) или гранулы. В этих композициях основное действующее вещество, согласно изобретению, смешано с одним или несколькими инертными разбавителями, например, крахмалом, целлюлозой, сахарозой, лактозой или двуокисью кремния, в потоке аргона. Эти композиции могут также содержать другие разбавляющие вещества, например, одно или несколько веществ смазывающего действия, например, стеарат магния или тальк, краситель, обволакивающее вещество (драже) или глазирующее вещество.

В качестве жидких композиций для орального применения могут быть использованы растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и фармацевтически пригодные элексиры, содержащие инертные разбавители, например, воду, этанол, глицерин, растительные масла или парафиновое масло. Эти композиции могут содержать вещества иные, чем разбавители, например, смачивающие вещества,

подспазивающие вещества, сгущающие вещества, ароматизирующие вещества или стабилизирующие вещества

Стерильные композиции для парентерального применения могут представлять собой преимущественно водные растворы или неводные растворы, суспензии или эмульсии. В качестве растворителя или эксципиента может использоваться вода, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в частности, оливковое масло, годные для инъекций органические сложные эфиры, например, этилолеат или другие пригодные органические растворители. Эти композиции могут также содержать добавки, в частности, смачивающие агенты, изотонические агенты, эмульгаторы, диспергаторы и стабилизаторы. Стерилизация может осуществляться различными путями, например, путем асептического фильтрования, путем введения в композицию стерилизующих агентов, путем облучения или нагревания. Они могут быть также приготовлены в виде твердых стерильных композиций, которые могут быть растворены в момент применения в стерильной воде или любой другой стерильной среде, пригодной для инъекций.

Доза используемого соединения зависит от желаемого результата, продолжительности лечения и применяемого пути введения лекарственного средства, в основном доза составляет от 50 до 800 мг в день при оральном введении взрослому человеку с разовой дозой, составляющей от 25 до 200 мг действующего вещества, и от 25 до 600 мг в день при внутривенном введении взрослому человеку с разовой дозой, составляющей от 12,5 до 200 мг действующего вещества.

Вообще говоря, врач сам определит дозировку, соответствующую возрасту, весу и всем другим собственным качествам своего пациента.

Нижеследующие примеры иллюстрируют лекарственные средства, согласно заявляемому изобретению.

#### Пример 1.

Приготавливают в соответствии с обычной технологией таблетки, содержащие 50 мг действующего вещества, имеющие следующий состав

Рилузол	50 мг
Маннит	64 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	50 мг
Поливидон-эксципиент	12 мг
Карбоксиметилкрахмал, содержащий натрий	16 мг
Тальк	4 мг

Стеарат магния 2 мг

Двуокись кремния коллоидная безводная 2 мг

Смесь метилгидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля 6000, диоксида титана (72-3,5-24 5), взятая в количестве, достаточном для 1 таблетки, покрытой тонким слоем коллодия, весом 245 мг

#### Пример В

Приготавливают в соответствии с обычной технологией желатинозные капсулы, содержащие 50 мг действующего вещества, имеющие следующий состав

Рилузол	50 мг
Целлюлоза	18 мг
Лактоза	55 мг
Двуокись кремния коллоидная	1 мг
Карбоксиметилкрахмал, содержащий натрий	10 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	1 мг

#### Пример С

Приготавливают годный для инъекций раствор, содержащий 10 мг действующего вещества, имеющий следующий состав

Рилузол	50 мг
Бензойная кислота	80 мг
Бензиловый спирт	0,06 см <sup>3</sup>
Бензоат натрия	80 мг
Этанол 95%-ный	0,4 см <sup>3</sup>
Гидроокись натрия	24 мг
Пропиленгликоль	1,6 см <sup>3</sup>
Вода	в количестве, достаточном для 4 см <sup>3</sup>

Изобретение касается также способа получения лекарственных средств, используемых для лечения неврологических нарушений, вызванных травмами, а в частности, спинномозговыми травмами, черепными или черепно-спинальными травмами, который состоит в смешивании рилузола или фармацевтически пригодных солей этого соединения с одним или несколькими разбавителями и/или совместимыми и фармацевтически пригодными добавками.

Изобретение касается также метода лечения млекопитающего, а точнее человека, получившего неврологические нарушения вследствие травм, а в частности, спинномозговых травм, черепных травм и черепно-спинальных травм, включающего применение эффективного количества рилузола или фармацевтически пригодных солей этого соединения.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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

