



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57004 (13) C2

(51) 7 A61K31/44,

A61K38/30, A61K38/18, A61P25/28

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

(54) ЛІКУВАЛЬНИЙ ЗАСІБ, ЩО МІСТИТЬ 1-(2-НАФТ-2-ІЛЭТИЛ)-4-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЭНІЛ)-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН (ВАРІАНТИ), ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БІЧНОГО АМІОТРОФІЧНОГО СКЛЕРОЗУ

1

(21) 98042073
(22) 25 10 1996
(24) 16 06 2003
(86) PCT/FR96/01674, 25 10 1996
(31) 95/12635
(32) 26 10 1995
(33) FR
(31) 96/07336
(32) 13 06 1996
(33) FR
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.
(72) Дуйет Патрик, FR, Фурн'єр Жаклін, FR
(73) САНОФІ - СІНТЕЛЯБО, FR
(56) EP, A, 0 458 696, 27 11 1991
EP, A, 0 498 718, 12 08 1992
EP, A, 0 558 861, 08 09 1993
L Lacomblez et al, "Safety and Controlled Trial of SR 57746A in Amyotrophic Lateral Sclerosis", Congress of the Spanish Society of Pharmacology, Sep 1996, Granada, p 206
W,G Bradley et al, "A Phase I/II Study of Recombinant Human Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis", Annals of Neurology, 1996, vol 38, No 6, p 971
J.L Seeburger et al, "Experimental Rationale for the Therapeutic Use of Neurotrophins in Amyotrophic Lateral Sclerosis", Experimental Neurology, 1993, vol 124, No 1, pp 64-72
(57) 1 Применение 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот в качестве действующего начала, предназначенного для лечения бокового амиотрофического склероза
2 Применение по п 1, отличающееся тем, что солью присоединения кислоты является гидрохлорид
3 Применение по любому из пп 1 - 2, отличающееся тем, что указанное действующее начало является составной частью фармацевтической композиции в форме разовой дозы
4 Применение по п 3, отличающееся тем, что форма разовой дозы включает 0,5-10 мг действующего начала
5 Применение по п 4, отличающееся тем, что форма разовой дозы включает 1-5 мг действующего начала

2

6 Применение по любому из пп 3-5, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция находится в форме композиции для перорального введения

7 Применение 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот в качестве действующего начала, предназначенного для лечения бокового амиотрофического склероза

8 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующих начал 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин и 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот

9 Фармацевтическая композиция по п 8, отличающаяся тем, что она содержит 0,5-10 мг 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 30-100 мг 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

10 Фармацевтическая композиция по п 9, отличающаяся тем, что она содержит 0,5 мг 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 50 мг 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

11 Фармацевтическая композиция по п 9, отличающаяся тем, что она содержит 1 мг 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 50 мг 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

12 Фармацевтическая композиция по п 9, отличающаяся тем, что она содержит 1,5 мг 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 50 мг 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

13 Фармацевтическая композиция по п 9, отличающаяся тем, что она содержит 2 мг 1-(2-нафт-

(13) C2

(11) 57004

(19) UA

2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 50 мг 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

14 Применение 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот в качестве действующего начала, предназначенного для лечения бокового амиотрофического склероза, в сочетании с другим действующим началом, выбираемым среди BDNF и IGF-1 или их фармацевтически приемлемых солей

15 Фармацевтическая композиция, содержащая 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин и другое действующее начало, выбираемое среди BDNF и IGF-1 или их фармацевтически приемлемых солей

16 Способ лечения бокового амиотрофического склероза, включающий введение эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот пораженным этим заболеванием пациентам

17 Способ по п 16, отличающийся тем, что эффективная доза 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых

солей присоединения кислот составляет 0,5-50 мг в день

18 Способ по любому из пп 16 - 17, отличающийся тем, что введение эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот осуществляют одновременно с введением эффективной дозы 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот

19 Способ по п 18, отличающийся тем, что эффективную дозу 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот и эффективную дозу 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот комбинируют в одной и той же фармацевтической композиции

20 Способ по п 16, отличающийся тем, что введение эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот осуществляют одновременно с введением эффективной дозы другого действующего начала, выбираемого среди BDNF и IGF-1 или их фармацевтически приемлемых солей

Настоящее изобретение относится к применению

1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС)

БАС представляет собой тяжелое мононейронное заболевание с прогрессирующим развитием, которое приводит к мышечной атрофии и чаще всего за несколько лет развивается до летальной дыхательной недостаточности

Очень мало продуктов изучено в целях лечения БАС, а именно пептидные соединения, такие, как IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1 = инсулиноподобный фактор роста 1) и BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor = полученный из головного мозга нейротрофический фактор), описанные в *Annals of Neurology*, **38**, 971 (1995) и в *Nature*, **360**, 753-759 (1992)

Единственным непептидным соединением, которое было испытано при этом заболевании, является рилузол, химическое название которого 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол, который, по-видимому, способен замедлять прогрессирование заболевания у отдельной группы больных БАС (G Bensimon и др., *N Engl J Med*, **330**, 585-591 (1994), *Scrp*, №2035, 21 (1995)), однако на фармацевтическом рынке в настоящее время нет ни одного продукта, эффективного для лечения этого заболевания Согласно цитированной выше

статье G Bensimon и др., рилузол продлевает жизнь больных БАС, однако, побочные действия, такие как астения, спатичность и повышение содержания трансаминаз ухудшают "качество" жизни таких больных

В заявке на европейский патент 458696 описывается использование 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, называемого в литературе SR 57746, для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения нейродегенеративных состояний В этом документе нейротрофическая активность SR 57746 указывается как пригодная в случае расстройств памяти, сосудистой деменции, постэнцефалитических нарушений, постапоплектических нарушений, посттравматических синдромов, возникающих вследствие черепномозговой травмы, происходящих вследствие церебральной аноксии нарушений, болезни Альцгеймера, старческого слабоумия, подкорковой деменции, такой как хоррея Гентингтона и болезнь Паркинсона, вызываемой СПИДом деменции, невропатий, происходящих от общей заболеваемости или повреждения симпатических или сенсорных нервов, церебральных заболеваний, таких как отек мозга, и дегенеративных процессов спинного мозга и мозжечка

Нейротрофическое воздействие SR 57746 на нервную систему подобно таковому NGF (Nerve Growth Factor = фактор роста нервов, заявка на европейский патент 458696), и особенно считают, что индукция NGF обеспечивает защиту нервной

системы (J Fournier, *Neuroscience*, **55** (3) 629-641 (1993))

В настоящее время найдено, что введение SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот в значительной степени замедляет прогрессирование Б А С, улучшая также "качество" жизни больных. Это терапевтическое воздействие SR 57746 не связано с высвобождением NGF, так как этот последний не считается трофическим фактором для мотонейронов, как указано, например, в *Neuron*, **1** (4), 335-343 (1988), *J Comp Neurol*, **210** (2), 174-189 (1988), и *Eur J Neurosci*, **5**, 466-474 (1993)

Следовательно, активность SR 57746 при лечении Б А С является неожиданной

Таким образом, предметом настоящего изобретения, согласно одному из его аспектов, является применение 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения бокового амиотрофического склероза

Клиническая активность SR 57746 в случае этого заболевания демонстрируется результатами исследования, проводимого для оценки показателей активности в отношении клинических и функциональных признаков Б А С и для оценки толерантности после пролонгированного введения гидрохлорида 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (SR 57746 А)

При этом клиническом исследовании 54 больных по методу слепого отбора получают SR 57746 А перорально в дозе, соответствующей 2мг/день свободного основания, на протяжении 8 месяцев. Указанные в настоящем описании дозы всегда относятся к количеству вводимого или содержащегося в разовой дозе свободного основания

Для оценки вышеуказанной активности SR 57746 А при лечении Б А С принимают во внимание несколько переменных величин, а именно

тест на жизненную емкость легких, при котором измеряют максимальный дыхательный объем (легких),

мышечный тест, при котором оценивают мышечную силу, неврологический осмотр, при котором оценивают рефлексы,

исследования Норриса (бульварное и конечностей), при которых оценивают способность пациентов осуществлять некоторые движения

Оценку эффективности исследуемого соединения выражают в виде показателей, которые указывают состояние развития болезни у пациента по отношению к здоровым людям

Полученные результаты показывают, что две обработанные группы (получавшие 2мг/день SR 57746 А и плацебо) постепенно различаются в течение 8 месяцев заметным образом по трем основным исследуемым переменным величинам: жизненная емкость легких, мышечная сила и функциональные шкалы Норриса

Средние значения показателей прогрессирования болезни у пациентов, которых лечат в течение 8 месяцев с помощью SR 57746, на 40% сла-

бее, чем таковые у больных, принимавших плацебо

Полученные с помощью этого исследования результаты показывают, что SR 57746 А способен замедлять в значительной степени прогрессирование Б А С. Продукт является также хорошо переносимым, что установлено в течение 8 месяцев лечения

Согласно другому из его аспектов, изобретение относится к способу лечения бокового амиотрофического склероза, который включает введение эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот пораженных этим заболеванием пациентам

Согласно настоящему изобретению, SR 57746 можно вводить индивидуально или в сочетании с другими действующими началами, особенно с рипузопом, в виде комбинированной терапии или в одной и той же лекарственной форме

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот для получения лекарственных средств, предназначенного для лечения бокового амиотрофического склероза

Фармацевтические композиции, содержащие комбинацию SR 57746 и рипузопы или их фармацевтически приемлемых солей, и использование вышеуказанной комбинации при приготовлении лекарственных средств, предназначенных для лечения бокового амиотрофического склероза, составляют дальнейшие аспекты настоящего изобретения

Так, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующих начал 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин и 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот

Другие композиции содержат SR 57746 и белковые факторы роста, такие как IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста) и BDNF (полученный из головного мозга нейротрофический фактор), активные при лечении Б А С

Также, согласно другому из аспектов, настоящее изобретение относится к применению 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения бокового амиотрофического склероза, в сочетании с другим действующим началом, выбираемым между BDNF и IGF-1 или их фармацевтически приемлемыми солями

Согласно следующему аспекту, настоящее изобретение также относится к способу лечения Б А С, который состоит во введении пораженному этим заболеванием пациенту эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоеди-

нения кислот и эффективной дозы 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот, причем вышеуказанные дозы вводят одновременно, последовательно или раздельно во времени

Согласно другому из аспектов, изобретение также относится к способу лечения БАС, который состоит во введении пораженному этим заболеванием пациенту эффективной дозы 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот и эффективной дозы другого действующего начала, выбираемого среди BDNF и IGF-1 или их фармацевтически приемлемых солей, причем вышеуказанные дозы вводят одновременно, последовательно или раздельно во времени

Согласно дальнейшему аспекту, изобретение также относится к набору, предназначенному для лечения БАС, который содержит

(а) одну или несколько разовых доз 1-(2-нафт-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина или одной из его фармацевтически приемлемых солей, и

(б) одну или несколько разовых доз 2-амино-6-трифторметоксибензотиазола, BDNF или IGF-1 или одной из их фармацевтически приемлемых солей,

причем вышеуказанный набор предназначен для одновременного, последовательного или раздельного во времени введения компонентов (а) и (б)

SR 57746 и его соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот предпочтительно вводят перорально

В фармацевтических композициях настоящего изобретения для перорального введения, SR 57746 или "его фармацевтически приемлемую соль, используемую в качестве действующего начала, можно вводить в виде разовой формы введения, в смеси с классическими фармацевтическими носителями, животным и людям для лечения вышеуказанных болезненных состояний. Соответствующие разовые формы введения включают, например, при необходимости имеющие насечку для разделения таблетки, желатиновые капсулы с лекарством, порошки, гранулы и пероральные растворы или суспензии

Когда получают твердую композицию в форме таблеток, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом, таким, как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик или аналогичные компоненты. Таблетки можно покрывать оболочкой из сахарозы или других соответствующих веществ или еще можно их обрабатывать таким образом, что они обладают пролонгированной или запаздывающей (отложенной) активностью и непрерывно высвобождают заданное количество действующего начала. Лекарственную форму в виде желатиновых капсул получают путем смешения активного ингредиента с разбавителем и внесения полученной смеси в мягкие или твердые желатиновые капсулы

Препарат в форме сиропа или эликсира может

содержать активный ингредиент вместе с подслащивающим, предпочтительно некалорийным, веществом, метилпарабен и пропилпарабен в качестве антисептиков, также, как придающий вкус компонент и соответствующий краситель

Порошки или гранулы, диспергируемые в воде, могут содержать активный ингредиент в смеси с диспергаторами или смачивателями, или суспендирующими агентами, такими как поливинилпирролидон, точно также как с подслащивающими веществами или корректирующими неприятный вкус лекарства компонентами

Действующее начало также может быть переведено в лекарственную форму в виде микрокапсул, при необходимости с одним или несколькими носителями или добавками

В фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению действующее начало может также находиться в виде комплекса включения в циклодекстрины, их простые или сложные эфиры

Вводимое количество действующего начала зависит, как всегда, от степени прогрессирования болезни, также как от возраста и массы пациента. Тем не менее, разовые дозы обычно включают 0,5 - 10мг, благоприятно 1 - 5мг, предпочтительно 1 - 3мг, например, 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3мг действующего начала. Эти разовые дозы обычно вводят один или несколько раз в день, предпочтительно 1 - 3 раза в день, причем общая доза для человека изменяется в пределах от 0,5 до 50мг в день, например, составляет 1 - 20мг в день

Когда вводят SR 57746 в сочетании с другими действующими началами, особенно с рилузолем, дозы выбирают среди таковых, которые вводят в отдельности для каждого лекарственного средства, в зависимости от тяжести заболевания, возраста и массы пациента. Предпочтительные сочетания содержат 0,5 - 10мг SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей и 30 - 100мг рилузола или одной из его фармацевтически приемлемых солей на разовую дозу, 0,5мг SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей и 50мг рилузола или одной из его фармацевтически приемлемых солей, 1мг SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей и 50мг рилузола или одной из его фармацевтически приемлемых солей, 1,5мг SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей и 50мг рилузола или одной из его фармацевтически приемлемых солей, 2мг SR 57746 или одной из его фармацевтически приемлемых солей и 50мг рилузола или одной из его фармацевтически приемлемых солей, на разовую дозу, в смеси с фармацевтическим эксципиентом. Эти разовые дозы можно вводить 1 или 2 раза в день

Нижеследующие, не ограничивающие объема охраны изобретения примеры иллюстрируют изобретение

Примеры 1 - 3

Готовят желатиновые капсулы с лекарством, содержащие 0,5мг, 1мг и 2мг SR 57746 (получен как описано в заявке на европейский патент 0101381)

Продукт SR 57746 А просеивают через сито с

размером отверстий 0,200мм, затем предварительно смешивают с эксципиентом. Эту смесь просеивают через сито с размером отверстий 0,315мм, снова перемешивают, после чего снова

просеивают через сито с размером отверстий 0,315мм. После последнего перемешивания полученной смесью заполняют желатиновые капсулы.

SR 57746 A	0 548мг	1,096 мг	2,192мг
модифицированный кукурузный крахмал	142,852мг	142,304мг	141,208мг
микrokристаллическая целлюлоза	26,0мг	26,0мг	26,0мг
безводный коллоидный диоксид кремния	0,20мг	0,20мг	0,20мг
стеарат магния	0,40мг	0,40мг	0,40мг