



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328349**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012308	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.09 PCT/FR99/02753
(22)	Inng.dag	2001.05.10	(85)	Videreføringsdag	2001.05.10
(24)	Løpedag	1999.11.09	(30)	Prioritet	1998.11.13, FR, 9814250
(41)	Alm.tilgj	2001.05.10			
(45)	Meddelt	2010.02.01			
(73)	Innehaver	Aventis Pharma SA, 20, avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FR			
(72)	Oppfinner	Michel Dib, Paris, FR			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vik, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Kombinasjon av riluzol og α-tokoferol, anvendelse av denne og et farmasøytisk preparat omfattende en slik kombinasjon		
(56)	Anførte publikasjoner	M.E. Gurney et al.: "Pathogenic mechanisms in familial amyotrophic lateral sclerosis due to mutation of Cu, Zn superoxide dismutase", PATHOL BIOL (PARIS), JAN 1996, 44(1) P51-6		
(57)	Sammendrag			

En kombinasjon av eller assosiasjon av α -tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav samt anvendelse av denne kombinasjon eller assosiasjon for behandling av amyotrofisk lateralsklerose.

Foreliggende oppfinnelse angår en kombinasjon av α -tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, anvendelse av denne kombinasjonen for fremstilling av et preparat for behandling av amyotrofiske lateralsklerose (ALS), samt et farmasøytisk preparat omfattende en slik kombinasjon.

5

Amyotrofisk lateralsklerose, også kjent under navnet CHARCOT's sykdom eller LOU GEHRIG's sykdom er beskrevet første gang av CHARCOT i 1865. ALS er en dødelig sykdom som skyldes en degenerering av motoneuroner. Sykdommen ledsages av en progressiv paralyse som fører til tap av motoriske og respiratoriske funksjoner og så til

10 død i løpet av to til åtte år etter opptreden av de første symptomer.

Til i dag er kun riluzol (2-amino-6-trifluorometoksybenzotiazol) kommersialisert under betegnelsen RILUTEK^R for behandling av amyotrofisk lateralsklerose. Riluzol tillater prinsipalt å forsinke progresjonen av sykdommen.

15

M.E. Gurney et al. angir i "Pathogenic mechanisms in familial amyotrophic lateral sclerosis due to mutation of Cu, Zn superoxide dismutase" PATHOL BIOL (Paris), jan 1996, 44(1), side 51-56 en test hvor E-vitamin administreres til mus i dieten for å forsinke begynnelsen av ALS og rilozole ble administrert for å forlenge overlevelsen.

20

Det er nå funnet at kombinasjonen av riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og α -tokoferol (vitamin E) tillater å forsinke sykdommen på en vesentlig sterkere måte enn riluzol alene og også samtidig å redusere pasientens tretthet og den plasmatiske konsentrasjon av malondialdehyd.

25

Studien har vært gjennomført på 289 pasienter, alle over 18 år og med ALS i mer enn 5 år og der forholdet mellom den vitale kapasitet og den teoretiske normale vitale kapasitet er lik eller større enn 60 % (den vitale kapasitet er et klassisk mål på rutinen av den respiratoriske funksjon, også kalt den respiratoriske funksjonelle prøve).

30

Pasientene var delt i 2 grupper:

gruppe 1: 145 pasienter behandlet med 100 mg/dag riluzol oralt og 1000 mg/dag α -tokoferol oralt,

gruppe 2: 144 pasienter behandlet med 100 mg/dag riluzol oralt og placebo.

35

Visse pasienter i de 2 grupper responderte ikke lenger i en andre evaluering på inklusjonskriteriene eller hadde ikke fulgt behandlingen korrekt og disse er ikke tatt med i bestemmelsen av resultatene.

- 5 Sykdommen ble fulgt i et år. Resultatene er målt på de funksjonelle skalaer (funksjonelle trinn i henhold til Munsat (RIVIERE et coll., Arch. Neurol., 55, 526 (1998)), analog visuell skala (AVS) for fatigabiliteten (LACOMBLEZ et al., The Lancet, 347, 1425 (1996); BENSIMON et al., New England Journal of Medicine, 330, 585 (1994)) og plasmatiske konsentrasjoner av malondialdehyd, en biokjemisk markør for oksydativ stress
- 10 (FAVIER, Analysis of free radicals in biological systems, Birk Hauser, Basel/Switzerland, 1995 s 100-117)).

Munsats funksjonelle stadium A angår pasienter i de midlere eller moderate stadium:

- midlere stadium: midlere defisitt i 3 områder (taleevne, arm og ben), funksjonelt uavhengig i taleevne, aktiviteter for de øvrige ekstremiteter i det daglige liv og bevegelse,
- moderat stadium: midlere defisitt i 3 områder eller moderert til alvorlig defisitt i ett område mens de 2 andre områder er normale eller lett affektet.

- 20 Det funksjonelle stadium B ifølge Munsat angår pasienter med alvorlig eller sluttstadium:
- alvorlig stadium: nødvendighet for assistanse i 2 eller 3 områder, dysartrisk taleevne og/eller pasienter som krever assistanse for å gå og/eller trenger assistanse for aktiviteter for de øvrige ekstremiteter i det daglige liv,
 - 25 - sluttstadium: ikke-funksjonell bruk av minst 2 områder og moderert eller ikke-funksjonell bruk i det tredje området.

Bedømmelsen av de funksjonelle stadier A og B bestemmes på øyeblikket for inklusjon (M0) og etter 12 måneders behandling (M12). De oppnådde resultater er som følger:

30

	RILUZOL OG PLACEBO (antall pasienter)	RILUZOL OG α -TOKOFEROL (antall pasienter)
Tidspunkt for inklusjon (M0)		
trinn A	109	112
trinn B	10	10
Tilstand etter behandling (M12)		

trinn A	56	73
trinn B	63	49

Disse resultater viser at etter 12 måneders behandling med riluzol og placebo viser 53 pasienter (44,5 %) en forverring av sykdommen og 66 pasienter (55,3 %) ikke noen endring mens hos pasienter som var behandlet med kombinasjonen riluzol og α -tokoferol viste kun 39 pasienter (32 %) en forverring mens 83 pasienter (68 %) ikke viste noen endring.

Progresjonen av sykdommen er således redusert ved hjelp av kombinasjonen av riluzol og α -tokoferol i større grad enn med riluzol alene.

10

Trettheten måles i henhold til en analog visuell skala, AVS, ved inklusjon av de syke (M0) og etter 3 måneder (M3).

I denne test er de oppnådde midlere verdier som følger:

15

	AVS ved M0 (mm)	AVS ved M3 (mm)	Δ M0-M3 (mm)
Riluzol og placebo (115 pasienter)	48,4	65,7	17,3
Kombinasjon riluzol og α -tokoferol (118 pasienter)	46,4	58,6	12,2

Disse verdier viser klart at pasienter som behandles med kombinasjonen av riluzol og α -tokoferol er mindre trette enn pasienter som behandles med riluzol og placebo.

20 Den plasmatiske konsentrasjon av malondialdehyd som er en prediktiv faktor på utviklingen av ALS bestemmes på øyeblikket for inklusjon av de syke (M0) og etter 3 måneder (M3).

De oppnådde midlere konsentrasjoner er som følger:

25

	Konsentrasjon ved M0 (μ M)	Konsentrasjon ved M3 (μ M)	Δ M3-M0 (μ M)
--	---------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------

Riluzol og placebo (65 pasienter)	2,94±0,40	2,72±0,40	0,22±0,40
Kombinasjon riluzol og α-tokoferol (58 pasienter)	2,86±0,40	2,36±0,30	0,50±0,50

Disse resultater viser at den plasmatiske konsentrasjon av malondialdehyd økes hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (konsentrasjoner ved M0) og synker under behandlingen men på en mer signifikant måte med kombinasjonen riluzol og α-tokoferol enn kun med riluzol.

Som farmasøytisk akseptable salter av riluzol kan man særlig nevne addisjonssalter med mineralsyrer, for eksempel hydroklorid, sulfat, nitrat eller fosfat eller organiske syrer, for eksempel acetat, propionat, succinat, oksalat, benzoat, fumarat, maleat, metansulfonat, isetionat, teofilinacetat, salicylat, fenolftalinat, metylen-bis-β-oksynaftoat eller substitusjonsderivater av disse.

Kombinasjonen kan benyttes oralt, parenteralt eller rektalt, enten samtidig eller separat i tid eller forskutt i tid.

Foreliggende oppfinnelse angår følgelig en kombinasjon av α-tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den sistnevnte.

Videre angår oppfinnelsen anvendelse av α-tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den sistnevnte for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av amyotrofisk lateralsklerose.

Oppfinnelsen angår likeledes et farmasøytisk preparat omfattende kombinasjonen riluzol og α-tokoferol i ren tilstand eller i nærvær av en hvilken som helst kompatibel og farmasøytisk akseptabel diluant eller adjuvant, eller eventuelt i kombinasjon med et kompatibelt og fysiologisk aktivt farmasøytisk produkt.

Som faste preparater for oraladministrering kan man benytte tabletter, piller, pulvere (gelatinkapsler eller poser) eller granuler. I disse preparater er de aktive bestanddeler blandet med et eller flere inerte fortynningsmidler som stivelse, cellulose, sakkarose, laktose eller silisiumdioksyd, under argon. Disse preparater kan likeledes omfatte andre

stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel et eller flere smøremidler som magnesiumstearat eller talkum, et fargestoff, en omhylling (drage) eller en fernis.

Som flytende preparater for oraladministrering kan man benytte farmasøytisk akseptable oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper og eliksirer inneholdende inerte stoffer som vann, etanol, glyserol, vegetabiliske oljer eller parafinolje. Preparatene kan omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel fuktemidler, fortykningsmidler, smaks- eller aromastoffer eller stabilisatorer.

De sterile preparater for parenteral administrering er fortrinnsvis vandige eller ikke-vandige oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Som oppløsningsmiddel eller bærer kan man benytte vann, propylenglukol, en polyetylenglukol, vegetabiliske oljer og særlig olivenolje, injiserbare organiske estere som etyloleat eller andre hensiktsmessige organiske oppløsningsmidler. Disse preparater kan likeledes inneholde adjuvanter og særlig fuktemidler, isotoniserende midler, emulgatorer, dispergeringsmidler og stabilisatorer. Steriliseringen kan skje på flere måter, for eksempel ved aseptisk filtrering, ved å innarbeide steriliseringsmidler i preparater, ved bestråling eller oppvarming. De kan likeledes fremstilles i form av faste, sterile preparater som kan oppløses på bruksøyeblikket i sterilt vann eller i et hvilket som helst annet sterilt injiserbart medium.

20

Preparatene for rektal administrering er suppositorier eller rektale kapsler som, i tillegg til den aktive bestanddel, inneholder drøyemidler som kakaosmør, semisyntetiske glyserider eller polyetylenglukoler.

Oppfinnelsen kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av pasienter som lider av amyotrofisk lateralsklerose og som består i, å administrere til pasienten en kombinasjon av α - tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, enten samtidig eller separat eller forskutt i tid.

Dosene avhenger av den tilsiktede virkning, behandlingens varighet og den benyttede administreringsvei, og ligger generelt fra 10 til 400 mg per dag oralt for en voksen person med enhetsdose fra 10 til 200 mg riluzol og 250 til 4000 mg per dag oralt for en voksen person med enhetsdoser på 100 til 1000 mg α - tokoferol.

Rent generelt er det legen som bestemmer den egnede posologi som funksjon av alder, vekt og alle andre relevante faktorer hos individet som skal behandles.

P a t e n t k r a v

1.

Kombinasjon av α -tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den sist-
5 nevnte.

2.

Kombinasjon ifølge krav 1 k a r a k t e r i s e r t v e d at man
10 benytter 10 til 400 vektdeler riluzol per 250 til 4000 vektdeler α -tokoferol.

3.

Kombinasjon ifølge krav 1 eller 2 som kombinert preparat for en samtidig, separat eller
tidsforskutt anvendelse.

15 4.

Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for behandling av amyotro-
fisk lateralsklerose.

5.

20 Anvendelse av α -tokoferol og riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den sist-
nevnte for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av amyotrofisk late-
ralsklerose.

6.

25 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfat-
ter en kombinasjon ifølge krav 1 i ren tilstand eller i nærvær av en hvilken som helst
kompatibel og farmasøytisk akseptabel diluant eller adjuvant.