



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 110 260** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/425**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94041223/14, 22.10.1992

(30) Приоритет: 06.03.1992 FR 9202696

(46) Дата публикации: 10.05.1998

(56) Ссылки: 1. ЕР, патент, 0050551-А, кл. А 61 К 31/425, 1982. 2. Munsat T.L. et al. Excitotoxins and amiotrophic lateral sclerosis. "Therapie", 1990. v.45, N 3, p.277 - 279.

(71) Заявитель:

Рон-Пуленк Роре С.А. (FR)

(72) Изобретатель: Эрик Лувель[FR]

(73) Патентообладатель:

Рон-Пуленк Роре С.А. (FR)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛАТЕРАЛЬНОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, конкретно к применению 2-амино-6-трифторметокси-бензотиазола или соли этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой в качестве

лекарственного средства для лечения латерального амио-трофического склероза и, в особенности, латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом или в бульбарной форме. 2 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 110 260** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/425**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94041223/14, 22.10.1992

(30) Priority: 06.03.1992 FR 9202696

(46) Date of publication: 10.05.1998

(71) Applicant:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

(72) Inventor: Ehrik Luvel'[FR]

(73) Proprietor:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

(54) **AGENT FOR TREATMENT OF LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention proposes the use of 2-amino-6-trifluoromethoxybenzothazole or its salt in combination with pharmaceutically acceptable acid as a drug

for treatment of lateral amyotrophic sclerosis and, especially, lateral amyotrophic sclerosis with bulbar onset or its bulbar form. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 3 cl

RU 2 110 260 C1

RU 2 110 260 C1

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 название: рилузол) рекомендуется в качестве антиконвульсивного, анксиолитического и гипнотического (снотворного) лекарственного средства (ЕП 50551), для лечения шизофрении (ЕП 305276), для лечения расстройств сна (ЕП 305277), для лечения нарушений сосудов мозга и в качестве анестезирующего средства (ЕП 282971).

В настоящее время найдено, что 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол или соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой может быть использован для лечения мотонейроновых заболеваний, особенно латерального амиотрофического склероза и, в особенности, латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом или в бульбарной форме.

Это применение было установлено на людях при изучении в двойном слепом методе и в опыте с плацебо: 77 пациентам, пораженным мотонейроновыми заболеваниями и особенно латеральным амиотрофическим склерозом, давали 2 раза в день по 50 мг рилузола перорально (таблетки с дозой 50 мг) в течение периода 12 - 18 мес и 78 пациентов получали плацебо.

Полученные результаты анализировали по сроку выживания в процессе исследования, имея в виде, что "смерть в процессе исследования" (исход опыта) включают как действительно умерших людей, так и людей, клиническое состояние которых вызывает необходимость трахеотомии или перехода к респираторному обеспечению.

При этом исследования 51% пациентов, получающих 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 пациентов, пораженных латеральным амиотрофическим склерозом с бульбарным началом или в бульбарной форме (наиболее тяжелая форма заболевания; обычно среднее выживание этого типа пациентов составляет менее 3-х 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 статически значительным образом выживание пациентов,

пораженных мотонейроновыми 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 ЕП 50551.

В качестве фармацевтически приемлемых солей особенно можно назвать соли присоединения неорганических кислот, таких как хлоридрат, сульфат, нитрат, фосфат, или органических кислот, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, оксалат, бензоат, фумарат, малеат, метансульфонат, изэтионат, теофиллин-ацетат, салицилат, фенолфталинат, 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 (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, фармацевтически 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, изотонические 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 инъектируемой среде.

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

Композиции для топического применения могут представлять собой, например, кремы, лосьон, 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 перорального для взрослого с единичной дозой 25 - 200 мг активного вещества.

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

Следующие примеры иллюстрируют лекарственные средства согласно изобретению.

Пример А. Обычным способом готовят таблетки с дозой 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав, мг:

- 2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол - 50
- Маннитол - 64
- Микрокристаллическая целлюлоза - 50
- Polyvidone - эксципиент - 12
- Натриевая соль карбоксиметилкрахмала - 16

Тальк - 4

Стеарат магния - 2

Безводный коллоидальный оксид кремния

- 2

5

Смесь метилгидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля 6000, диоксида титана (72 - 3,5 - 24,5) - до получения покрытой пленкой таблетки общим весом 245 мг.

10

Пример Б. Обычным способом готовят желатиновые капсулы с 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав, мг:

2-Амино-6-трифторметокси-бензотиазол -

50

Целлюлоза - 18

Лактоза - 55

Коллоидальный диоксид кремния - 1

15

Натриевая соль карбоксиметилкрахмала -

10

Тальк - 10

Стеарат магния - 1

20

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 см³

25

Бензоат натрия - 80 мг

95%-ный этанол - 0,4 см³

Гидроксид натрия - 24 мг

Пропиленгликоль - 1,6 см³

Вода - До общего объема 4 см³.

Формула изобретения:

30

1. Применение

2-амино-6-трифторметокси-бензотиазола или соли этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой в качестве средства, предназначенного для лечения латерального амиотрофического склероза.

35

2. Применение по п.2 для лечения латерального амиотрофического склероза с бульбарным началом.

40

3. Применение по п.2 для лечения латерального амиотрофического склероза в бульбарной форме.

45

50

55

60