

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 158**

51 Int. Cl.:

C07D 231/22 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2005 PCT/JP2005/001932**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2005 WO05075434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2005 E 05709984 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 1714960**

54 Título: **Nuevo agente terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad atribuible a ELA**

30 Prioridad:

09.02.2004 JP 2004032420

09.02.2004 JP 2004032421

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2018

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)

2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

YOSHINO, HIIDE y
YONEOKA, TAKAMOTO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 673 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo agente terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad atribuible a ELA

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un medicamento para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (en lo sucesivo en ocasiones referida como ELA) o síntomas causados por la ELA, y/o la supresión de la progresión de la misma.

10

La ELA, que es una de las enfermedades de las neuronas motoras, es una enfermedad intratable que muestra los primeros síntomas tales como debilidad en los brazos, disfunción motora de los dedos, y fasciculación de las extremidades superiores, y luego muestra signos de atrofia muscular, debilidad muscular, parálisis bulbar, y fasciculación muscular, dando como resultado insuficiencia respiratoria. La ELA se clasifica en tipo miembro superior; tipo bulbar; tipo miembro inferior; y una combinación de los mismos, dependiendo de la parte del cuerpo afectada. Con cualquier tipo de ELA, los grupos musculares del cuerpo de los pacientes se vuelven sistémicamente dañados a medida que los síntomas progresan.

15

20

Aunque las causas de ELA aún no se han revelado suficientemente, las principales causas de ELA que se han propuesto como hipótesis son: (1) autoinmunidad (la aparición de autoanticuerpos contra los canales de Ca), (2) exceso/toxicidad de aminoácidos excitatorios (aumento de ácido glutámico extracelular y transporte bloqueado del ácido glutámico), (3) trastornos de estrés oxidativo (neuronopatía debido a una anomalía del gen de la superóxido dismutasa (SOD) Cu/Zn y radicales libres), (4) trastornos del citoesqueleto (acumulación de neurofilamentos en las células nerviosas motoras y aparición de inclusiones), y (5) deficiencia de factores neurotróficos, y similares.

25

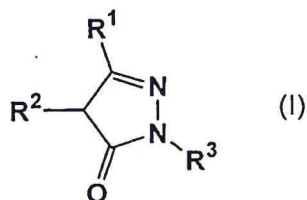
En la actualidad, solo riluzol, que bloquea la neurotransmisión glutamatérgica en los nervios glutamatérgicos, es un fármaco aprobado que es eficaz para la supresión de la progresión de la ELA. Sin embargo, existen algunos informes en los que la eficacia del riluzol no se puede confirmar. Por consiguiente, no ha habido una evaluación consistente de riluzol.

30

Como se ha descrito anteriormente, la ELA es una enfermedad grave que en última instancia provoca insuficiencia respiratoria, pero no ha habido informes de medicamentos eficaces para la disminución de la función respiratoria. Por ejemplo, se ha sabido que los medicamentos tales como BDNF (documento no patente 1), RhIGF-1 (documento no patente 2), gabapentina (documentos no patente 3 y 4) y N-acetilcisteína (documento no patente 5), que han sido examinados como medicamentos potenciales para el tratamiento de la ELA, no pueden evitar la disminución de la función respiratoria.

35

En cuanto a un derivado de pirazolona que se representa por la siguiente fórmula (I):



40

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, arilo, alquilo C₁₋₅ o alcoxycarbonilalquilo C₃₋₆ (número total de carbonos), R² representa un átomo de hidrógeno, ariloxi, ariltio, alquilo C₁₋₅ o hidroxialquilo C₁₋₃, o R¹ y R² se combinan entre sí para representar un grupo alquilenilo C₃₋₅, y R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₅₋₇, hidroxialquilo C₁₋₃, bencilo, naftilo o fenilo, o fenilo sustituido con los mismos sustituyentes o diferentes sustituyentes 1 a 3 seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₅, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₂₋₅ (número total de carbonos), alquiltio C₁₋₃, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈ (número total de carbonos), átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, carboxilo, ciano, hidroxilo, nitro, amino y acetamida, ejemplos de las aplicaciones médicas conocidas incluyen la acción normalizadora de la función cerebral (documento de patente 1), la acción supresora de la producción de peróxido lipídico (documento de patente 1), la acción antiulcerosa (documento de patente 2), la acción anti-hiperglucémica (documento de patente 3), un agente para prevenir y tratar la enfermedad oftálmica (documento de patente 4), y un agente para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (documento de patente 5).

50

55

No obstante, estos documentos sugieren o enseñan que el derivado de pirazolona antes mencionado es útil para el tratamiento de la ELA, pero no desvelan específicamente las formas, las dosis o el número de dosis del derivado para la administración a pacientes. Además, no se ha notificado que 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona es eficaz para prevenir la disminución de la función respiratoria en pacientes con ELA.

En general, con el fin de recibir la aprobación para añadir otra eficacia de un producto farmacéutico, es necesario confirmar vías de administración óptimas del producto farmacéutico en los nuevos estudios clínicos. Además, cuando se cambian las vías de administración, también es necesario examinar la posibilidad de ocurrencia de efectos adversos y similares que no han sido previamente conocidos. Por lo tanto, es difícil para un experto en la materia predecir las vías de administración óptimas de productos farmacéuticos.

Documento no patente 1: *The BDNF study group (Phase III), Neurology*, 52, 1427 (1999)

Documento no patente 2: Lai EC *et al.*, *Neurology*, 49, 1621 (1997)

Documento no patente 3: Miller RG *et al.*, *Neurology* 47, 1383 (1996)

Documento no patente 4: Miller RG *et al.*, *Neurology*, 56, 843 (2001)

Documento no patente 5: Louwerse ES *et al.*, *Arch Neurol.*, 52, 559 (1995)

Documento de patente 1: publicación de patente europea EP208874

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa (sin examinar) n.º 3-215425 A (1991)

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa (sin examinar) n.º 3-215426 A (1991)

Documento de patente 4: publicación de patente japonesa (sin examinar) n.º 7-025765 A (1995)

Documento de patente 5: publicación internacional WO02/34264

El documento WO 02/034264 (A1) se refiere a un agente terapéutico para enfermedades de las neuronas motoras que comprende 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma como principio activo.

Yamamoto *et al.*, "Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia", Brain Research, Amsterdam, NL, 1997, vol. 762, n.º 1-2, páginas 241-242 describe un tratamiento post-isquémico con un depurador de radicales libres, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (MCI-186), para reducir el aumento de DHBA y suprimir el retraso de la muerte neuronal en la región CA1 del hipocampo.

Divulgación de la invención

Objeto a resolver por la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo medicamento para el tratamiento de la ELA o los síntomas causados por ELA y/o la supresión de la progresión de la misma. Es más, es otro objeto de la presente invención proporcionar un método de administración de un derivado de pirazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz a pacientes que necesitan tratamientos para ELA mientras se reduce al mínimo la ocurrencia de efectos adversos y similares.

Medios para resolver el objeto

Como resultado de estudios intensivos para lograr los objetos anteriores, los inventores de la presente invención han descubierto que una composición farmacéutica que ha estado disponible comercialmente como un agente cerebroprotector desde junio de 2001 (nombre genérico: "edaravona", nombre comercial: "Radicut"; producido y comercializado por Mitsubishi Pharma Corporation) es eficaz para el tratamiento de la ELA o los síntomas causados por ELA y/o la supresión de la progresión de la misma, cuando se cambian sus regímenes de dosis, dosificaciones y periodos de administración. Esto ha llevado a la compleción de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los cambios en la presión parcial del dióxido de carbono arterial (PaCO₂) de 12 pacientes durante el periodo desde antes del 1er periodo de administración hasta el final del 6º periodo de administración, durante los cuales se administraron diariamente 2 ampollas de "inyección de 30 mg de Radicut" en el Ejemplo 2.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a las siguientes realizaciones.

1. 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica y/o la supresión de la progresión de la misma, que se administra bajo la condición de que se proporcione un periodo de descanso farmacológico una vez o dos veces o más durante el periodo de tratamiento de la enfermedad o la supresión de la progresión de la enfermedad, en el que periodo de administración del fármaco y el periodo de descanso farmacológico son cada uno de 14 días.

2. 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica y/o la supresión de la progresión de la misma, en el que un tratamiento que consiste en un periodo de administración de fármacos inicial de 14 días y un periodo de descanso farmacológico de 14 días se proporciona durante el periodo de tratamiento de la enfermedad o supresión de la progresión de la enfermedad,

seguido por repeticiones de la siguiente combinación de periodos:

periodo de administración de fármacos: 5 días por semana durante 2 semanas; y

periodo de descanso farmacológico: 14 días.

Realizaciones preferentes se describen en las reivindicaciones dependientes 3 a 11.

5

El derivado de pirazolona 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona, se puede sintetizar de acuerdo con cualquiera de los métodos adecuados. Los ejemplos preferentes de tales métodos incluyen un método de producción de un derivado de pirazolona de la publicación de patente europea EP 208874.

10 Como principio activo de la presente invención, se puede utilizar el derivado de pirazolona 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona anterior en una forma libre, o cualquier sal fisiológicamente aceptable de 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona, o un hidrato de la misma o un solvato de la misma.

15 Los tautómeros (la siguiente fórmula (I') o (I'')) del derivado de pirazolona existen como se describe en la publicación de patente europea EP 208874. Cualquiera de estos tautómeros se puede utilizar como principio activo del medicamento de la presente invención.

20 Al igual que la sal del derivado de pirazolona 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona, se pueden utilizar sales de adición de ácido y sales de adición de base. Ejemplos de las mismas pueden incluir sales de ácidos minerales tales como clorhidrato, sulfato, bromhidrato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como metanosulfonato, para-toluensulfonato, acetato, oxalato, citrato, malato y fumarato; sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas tales como etanolamina y 2-amino-2-metil-1-propanol. Sin embargo, ejemplos de los mismos no se limitan particularmente a ello, siempre y cuando se utilice una sal fisiológicamente aceptable.

25

Uno o más tipos del compuesto 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o sales de la misma, que es un principio activo del medicamento de la presente invención, se pueden administrar directamente a un paciente, y preferentemente, deben administrarse como una preparación en forma de una composición farmacéutica que contiene el principio activo y aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables, que son bien conocidos por un experto en la materia.

30

Los ejemplos de aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables pueden incluir excipientes, desintegrantes o adyuvantes para los desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, bases, resolventes o solubilizantes, agentes isotonzantes, modificadores del pH, estabilizantes, propulsores y adhesivos. Los ejemplos de preparaciones que son apropiados para la administración oral, pueden incluir comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, soluciones y jarabes. Los ejemplos de preparaciones, que son apropiadas para la administración parenteral, pueden incluir inyecciones, gotas, preparación adhesiva y supositorios.

35

Los ejemplos de aditivos para las preparaciones que son apropiadas para la administración oral pueden incluir: excipientes tales como glucosa, lactosa, D-manitol, almidón o celulosa cristalina; desintegrantes o adyuvantes para desintegrantes, tales como carboximetilcelulosa, almidón o carboximetilcelulosa de calcio; aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, o gelatina; lubricantes tales como estearato de magnesio o talco; agentes de recubrimiento tales como hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, polietilenglicol, u óxido de titanio; y bases tales como vaselina, parafina líquida, polietilenglicol, gelatina, caolín, glicerina, agua purificada o grasa dura.

45

Los ejemplos de aditivos para las preparaciones que se pueden utilizar apropiadamente para inyección o goteo incluyen un resolvente o un solubilizante que pueden componer una inyección acuosa, tal como agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, y propilenglicol, o una inyección que se disuelve antes de su uso; agentes isotonzantes tales como glucosa, cloruro de sodio, D-manitol y glicerina; y modificadores del pH tales como ácido inorgánico, ácido orgánico, base inorgánica o base orgánica.

50

Un agente de protección para el cerebro (gotas) que comprende como principio activo 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona ya ha sido utilizado clínicamente (bajo el nombre general "edaravona" y el nombre comercial "Radicut": producido y comercializado por Mitsubishi Pharma Corporation). Esta preparación farmacéutica disponible comercialmente puede utilizarse tal como está como el derivado de pirazolona que se utiliza para el medicamento y el método de administración de acuerdo con la presente invención.

55

En general, cuando se descubre que un cuerpo humano tiene una enfermedad, los médicos proporcionan tratamientos adecuados. Un ejemplo de tal tratamiento es la terapia de medicamentos. En general, en la práctica de terapia de medicamentos, la administración continua de fármacos se lleva a cabo hasta que se cure la enfermedad. En cambio, de acuerdo con el medicamento de acuerdo con la presente invención, se proporciona un periodo de descanso farmacológico de 14 días una vez o dos veces durante la terapia de medicamentos. Es decir, la presente invención se caracteriza por que un tratamiento que consiste en un periodo de administración de fármacos y un periodo de descanso farmacológico se considera que es una unidad, y que la unidad se repite al menos dos veces. En este caso, cuando dicha unidad se repite al menos dos veces, siempre termina con un periodo de descanso

65

farmacológico. Sin embargo, no es esencial proporcionar un periodo de descanso farmacológico al final. Específicamente, en un caso en el que un tratamiento consiste en dos repeticiones de tal unidad, el tratamiento se lleva a cabo en el siguiente orden: "un periodo de administración de fármacos, un periodo de descanso farmacológico, un periodo de administración de fármacos, y un periodo de descanso farmacológico". En tal caso, la presente invención también abarca un tratamiento de "un periodo de administración de fármacos, un periodo de descanso farmacológico, y un periodo de administración de fármacos", en el que no se proporciona periodo de descanso farmacológico alguno al final. En la presente invención, la expresión "periodo de descanso farmacológico" indica un periodo en el que no se lleva a cabo la administración de fármacos.

En este caso, el número de días requerido para un periodo de administración inicial de fármacos es de 14 días. El número de días requerido para un segundo periodo de administración de fármacos o periodo de administración de fármacos posterior es, por ejemplo, de manera preferente aproximadamente de 1 a 14 días. Los ejemplos específicos de los mismos son 1, 2, 5, 7, 10, y 14 días, preferentemente 1, 2, 5, 7, y 14 días, más preferentemente 5 días y 14 días, y más preferentemente 14 días. El número de días requerido para un periodo de descanso farmacológico es, por ejemplo, de manera preferente de aproximadamente 1 a 16 días. Específicamente, los ejemplos de los mismos son 1, 2, 7, 9, 14, y 16 días, preferentemente 2, 14, y 16 días, más preferentemente 14 y 16 días, y más preferentemente 14 días. Un ejemplo particularmente preferente de un tratamiento de un periodo de administración de fármacos y un periodo de descanso farmacológico consiste en un periodo de administración de fármacos inicial de 14 días y un periodo de descanso farmacológico de 14 días, seguido por repeticiones de la siguiente combinación de periodos:
periodo de administración de fármacos: 5 días por semana durante 2 semanas; y
periodo de descanso farmacológico: 14 días.

La dosis diaria de un principio activo se puede determinar apropiadamente dependiendo de condiciones tales como la edad y la condición física del paciente. En general, la dosis diaria de forma libre del derivado de pirazolona para adultos (una cantidad de un derivado de pirazolona como principio activo, o una cantidad de un derivado de pirazolona contenido en un principio activo que es una sal fisiológicamente aceptable de un derivado de pirazolona o un hidrato o solvato de un derivado de pirazolona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma) es preferentemente de aproximadamente 15 a 240 mg, más preferentemente de aproximadamente 30 a 60 mg, y aún más preferentemente de aproximadamente 60 mg.

La cantidad de administración por día durante un periodo de administración de fármacos no está limitada, y puede ser determinada adecuadamente basándose en la observación de las condiciones del paciente. Sin embargo, considerando la carga colocada sobre un paciente y similares, el principio activo se administra preferentemente una vez, dos veces, o tres veces, y más preferentemente una vez al día.

Cuando se administra el principio activo, las vías de administración no están particularmente limitadas. El principio activo puede ser administrado oralmente o parenteralmente. Además, son posibles la administración en bolo y la administración continua. Se prefiere la administración continua. Los ejemplos de administración continua pueden incluir la administración intravenosa por infusión, administración transdérmica, administración oral utilizando comprimidos sublinguales, y la administración oral o intrarrectal utilizando formulaciones de liberación sostenida. Se prefiere la administración intravenosa por infusión. Cuando la administración en bolo por inyección o administración intravenosa por infusión se lleva a cabo, se utilizan preferentemente los productos de inyección, tales como los descritos en la publicación de patente japonesa (sin examinar) n.º 63-132833 A (1988).

Tras la administración intravenosa por infusión, la velocidad de dosificación de una forma libre del derivado de pirazolona es preferentemente de aproximadamente 0,5 a 1 mg/minuto. Sobre la base de tal velocidad de dosificación, se determina que la duración de la administración es de aproximadamente 15 a 480 minutos, preferentemente de aproximadamente 30 a 120 minutos, más preferentemente de aproximadamente 30 a 60 minutos, y aún más preferentemente de aproximadamente 60 minutos.

La administración que puede llevarse a cabo es esencialmente equivalente en términos de farmacocinética con respecto a la administración intravenosa por infusión en el que una cantidad de una forma libre de derivado de pirazolona administrado por minuto es de aproximadamente 0,5 a 1 mg. Específicamente, cuando dicha administración se lleva a cabo, el transcurso de tiempo de concentración en suero de una forma libre sin cambios de derivado de pirazolona del derivado de pirazolona administrado (incluyendo una sal fisiológicamente aceptable del mismo, un hidrato o solvato del mismo) llega a ser esencialmente equivalente al obtenido a través de la administración intravenosa por infusión mencionada. Ejemplos del mismo incluyen administración transdérmica, administración oral utilizando comprimidos sublinguales, y administración oral o intrarrectal utilizando formulaciones de liberación sostenida.

Los ejemplos de síntomas causados por ELA pueden incluir la disminución de la función respiratoria, trastornos de la voz y el habla, disfagia y trastornos motores de las extremidades superior e inferior. En la presente invención, la disminución de la función respiratoria es un ejemplo preferente. La expresión "síntomas causados por ELA" debe interpretarse de la manera más amplia posible en conformidad con la definición anterior. Por lo tanto, no debe interpretarse de manera diferente dependiendo de las diferencias en los nombres de las enfermedades. Un médico

experto puede diagnosticar con facilidad si una enfermedad corresponde o no a ELA.

Además, los ejemplos de tratamiento de ELA o los síntomas causados por ELA y/o la supresión de la progresión de la misma pueden incluir la supresión de la disminución de la función respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica.

Ejemplos

La presente invención se describe más específicamente por medio de los siguientes ejemplos, pero el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1: Evaluación de la eficacia durante 6 meses después de la administración basándose en ECFELA-R (escala de calificación funcional para ELA revisada) (referencia: "Noshinke" (*Cerebral Nerve*) 53 (4): 346-355, 2001)

(Grupo de 30 mg)

1 ampolla de una "inyección de 30 mg de Radicut" (que contiene 30 mg de edaravona, producido y comercializado por Mitsubishi Pharma Corporation) se administró por vía intravenosa una vez al día a 5 pacientes con ELA. La administración única diaria del medicamento tardó 30 minutos, y la administración se llevó a cabo durante 14 días consecutivos (el 1^{er} periodo de administración). Después del 1^{er} periodo de administración, los pacientes fueron observados durante dos semanas (un periodo de descanso farmacológico). Acto seguido, la administración intravenosa del medicamento se llevó a cabo durante 10 días (sin administración alguna en sábados, domingos, y días festivos) en la forma descrita anteriormente (el 2^o periodo de administración). Luego, los tratamientos similares a los llevados a cabo en el 2^o periodo de administración se repitieron 4 veces (los 3^{er} a 6^o periodos de administración).

(Grupo de 60 mg)

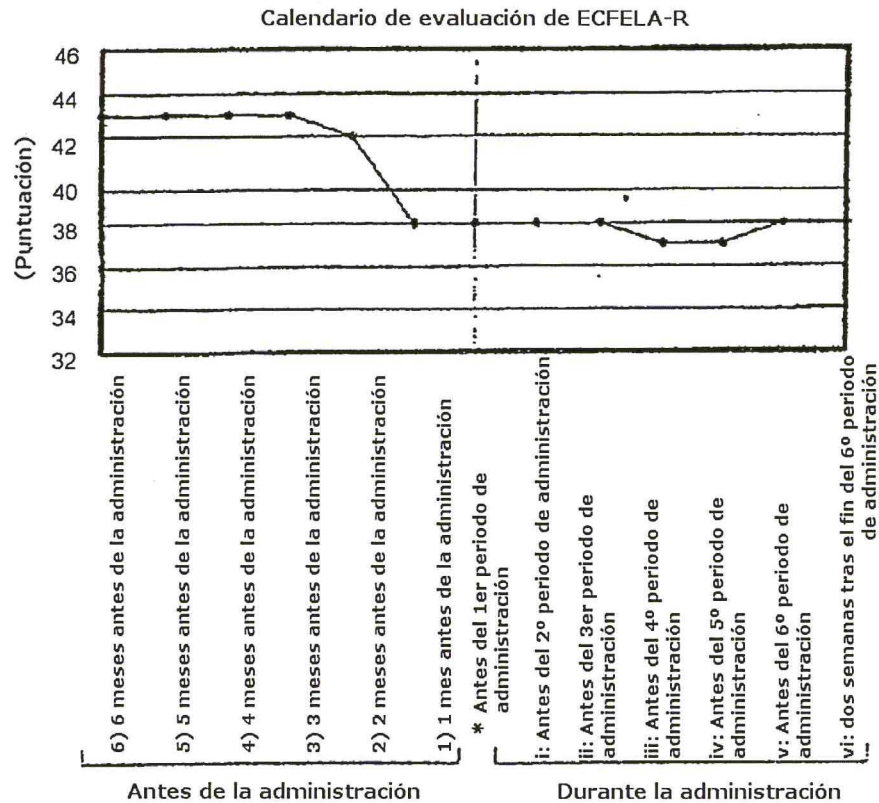
2 ampollas de una "inyección de 30 mg de Radicut" mencionada anteriormente se administraron por vía intravenosa una vez al día a 14 pacientes con ELA. La administración única diaria del medicamento tardó 60 minutos, y la administración se llevó a cabo durante 14 días consecutivos (el 1^{er} periodo de administración). Después del 1^{er} periodo de administración, los pacientes fueron observados durante dos semanas (un periodo de descanso farmacológico). Acto seguido, la administración intravenosa del medicamento se llevó a cabo durante 10 días (sin administración alguna en sábados, domingos, y días festivos) en la forma descrita anteriormente (el 2^o periodo de administración). Luego, los tratamientos similares a los llevados a cabo en el 2^o periodo de administración se repitieron 4 veces (los 3^{er} a 6^o periodos de administración).

<ECFELA-R>

a) Método de evaluación basándose en diferencias acumulativas

De acuerdo con ECFELA-R, se determinó que la puntuación en un punto temporal "antes del 1^{er} periodo de administración" (*) era un punto de base basándose en la comparación de los cambios "antes de la administración" y los cambios "durante la administración". Acto seguido, los pacientes se evaluaron de la siguiente manera.

[Tabla 1]



1) Obtención de diferencias

- 5 La diferencia en cada punto temporal antes de la administración = (* antes del 1^{er} periodo de administración) - (punto temporal 1, 2 3, 4, 5 o 6 antes de la administración)
- Diferencia en cada punto temporal durante la administración = (punto temporal i, ii, iii, iv, v, o vi antes de cada periodo de administración) - (* antes del 1^{er} periodo de administración).

2) Obtención de la suma de diferencias obtenidas en 1)

- 10 La suma de las diferencias en los puntos temporales antes de la administración (definido como A)

$$A = (* - 1) + (* - 2) + (* - 3) + (* - 4) + (* - 5) + (* - 6)$$

- 15 La suma de las diferencias en los puntos temporales durante la administración (definido como B)

$$B = (i - *) + (ii - *) + (iii - *) + (iv - *) + (v - *) + (vi - *)$$

3) Obtención de la media de las diferencias

- 20 Los promedios de las sumas de las diferencias obtenidas en 2) se calcularon a fin de obtener diferencias acumulativas. (Las sumas se dividieron por 6, basándose en 6 puntos temporales 1 a 6 antes de la administración y 6 puntos temporales i a vi durante la administración).

- 25 Diferencia acumulativa antes de la administración = $A/6$
Diferencia acumulativa durante la administración = $B/6$

4) Obtención de la relación entre las diferencias acumulativas

Basándose en los promedios obtenidos en 3), la relación de diferencia acumulativa antes de la administración (A/6) respecto a la diferencia acumulativa durante la administración (B/6) se expresó mediante la siguiente fórmula:

5 (Fórmula) diferencia acumulativa durante la administración/diferencia acumulativa antes de la administración x 100.

Es decir, la relación se determinó mediante la siguiente ecuación:

10 Relación entre las diferencias acumulativas (%) = (B/6)/(A/6) x 100.

5) Criterios

15 Basándose en la "relación entre las diferencias acumulativas" obtenidas en 4), se realizó la evaluación de la eficacia de acuerdo con los siguientes criterios. Se determinó que las relaciones del 50 % o menos eran "suprimidas", se determinó que las relaciones de más del 50 % y menos del 100 % eran "ligeramente suprimidas", y se determinó que las relaciones del 100 % o más no produjeron "cambio alguno".

b) Evaluación basada en las diferencias acumulativas

20 La Tabla 2 muestra los resultados de la evaluación basada en las diferencias acumulativas de casos individuales de cada grupo de administración de fármacos de acuerdo con ECFELA-R. Las tasas de supresión (tasas de "suprimido") fueron del 20 % (1 de cada 5 casos) en el grupo de 30 mg, y del 50 % (7 de cada 14 casos) en el grupo de 60 mg.

25 [Tabla 2]

Evaluación basada en las diferencias acumulativas de acuerdo con ECFELA-R				
Grupo de administración de fármacos	Evaluación			
	Suprimido	Ligeramente suprimido	Sin cambio	Tasa de supresión
Grupo de 30 mg	1	3	1	20,0 %
Grupo de 60 mg	7	1	6	50,0 %

30 Los resultados mencionados anteriormente indican claramente que el medicamento y el método de administración del mismo de la presente invención ejercen efectos de supresión de una disminución en la puntuación ECFELA-R que es una escala de calificación para la esclerosis lateral amiotrófica.

Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia durante 6 meses después de la administración basándose en el % de CVF y PaCO₂

35 La expresión "% de CVF" representa el porcentaje previsto de la capacidad vital forzada; se utiliza generalmente como un índice en un método para evaluar objetivamente la función respiratoria en pacientes con ELA (directrices de tratamiento de ELA 2002). Además, en el caso de pacientes con ELA (grupo placebo), la tasa de disminución del % de CVF durante 6 meses es 13,8 % (*The BDNF Study Group (Phase III), Neurology*, 52, 1427 (1999)).

40 (Grupo de 30 mg)

45 1 ampolla de una "inyección de 30 mg de Radicut" mencionada anteriormente se administró por vía intravenosa una vez al día a 4 pacientes con ELA. La administración única diaria del medicamento tardó 30 minutos, y se llevó a cabo durante 14 días consecutivos (el 1^{er} periodo de administración). Después del 1^{er} periodo de administración, los pacientes fueron observados durante dos semanas (un periodo de descanso farmacológico). Acto seguido, la administración intravenosa del medicamento se llevó a cabo durante 10 días (sin administración alguna en sábados, domingos, y días festivos) en la forma descrita anteriormente (el 2^o periodo de administración). Luego, los tratamientos similares a los llevados a cabo en el 2^o periodo de administración se repitieron 4 veces (los 3^{er} a 6^o periodos de administración).

50 El % de CVF para cada paciente se determinó utilizando un chestac-11 (Chest). La tasa media de disminución del % de CVF fue del 9,3 % al comparar el % de CVF antes del 1^{er} periodo de administración del fármaco y ese al final del 6^o periodo de administración del fármaco.

55 (Grupo de 60 mg)

60 2 ampollas de una "inyección de 30 mg de Radicut" (que contenía cada una 30 mg de edaravona) se administraron por vía intravenosa una vez al día a 12 pacientes con ELA. La administración única diaria del medicamento tardó 60 minutos, y se llevó a cabo durante 14 días consecutivos (el 1^{er} periodo de administración). Después del 1^{er} periodo de administración, los pacientes fueron observados durante dos semanas (un periodo de descanso farmacológico).

Acto seguido, la administración intravenosa del medicamento se llevó a cabo durante 10 días (sin administración alguna en sábados, domingos, y días festivos) en la forma descrita anteriormente (el 2º periodo de administración). Luego, los tratamientos similares a los llevados a cabo en el 2º periodo de administración se repitieron 4 veces (los 3º a 6º periodos de administración).

El % de CVF para cada paciente se determinó utilizando un chestac-11 (Chest), al igual que el caso del grupo de 30 mg. La tasa media de disminución del % de CVF fue del 4,5 % al comparar el % de CVF antes del 1º periodo de administración de fármacos y ese al final del 6º periodo de administración de fármacos. Además, se determinó la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂). La PaCO₂ de cada paciente se determinó utilizando un analizador de gases en sangre (Bayer 850; Bayer Medical). Los valores de PaCO₂ antes del 1º periodo de administración y aquellos después del final del 6º periodo de administración fueron casi los mismos. La Fig. 1 muestra los cambios en los valores PaCO₂ para 12 pacientes durante el periodo desde antes del 1º periodo de administración hasta después del final del 6º periodo de administración.

A partir de los resultados anteriores, se entiende que la administración de "inyección de 30 mg de Radicut" suprimió de forma significativa tanto la disminución del % de CVF como el aumento de PaCO₂ en pacientes con ELA, y que la función respiratoria se mantuvo.

Ejemplo 3: Evaluación de la seguridad durante 6 meses después de la administración

Los pacientes del Ejemplo 2 fueron cada uno sometidos a un ensayo de laboratorio clínico.

(Método de determinación)

Los siguientes componentes se determinaron antes y después de la administración de fármacos utilizando un analizador de gran automatizado multicanal (analizador automático 7600-020s; Hitachi). Como resulta evidente a partir de los valores (valores medios) antes y después de la administración de fármacos que se enumeran a continuación, los valores después de la administración de edaravona a través del método de administración del medicamento de la presente invención no aumentaron a niveles anormales. Por lo tanto, se descubrió que la presente invención no tiene ningún problema con respecto a la seguridad.

[Tabla 3]

Componente examinado	Antes de la administración	Después de la administración
GOT (U/l)	21,3	19,1
GPT (U/l)	22,2	19,6
γ-GTP (U/l)	31,6	25,3
BUN (mg/dl)	14,1	14,3
Creatinina (mg/dl)	0,6	0,6
CK (U/l)	165,3	135,6

Aplicabilidad industrial

El medicamento y el método de administración del mismo de la presente invención son eficaces para el tratamiento de la ELA o los síntomas causados por ELA y/o la supresión de la progresión de la misma. Con el uso del medicamento y el método de administración del mismo de la presente invención, es posible reducir el número de dosis o visitas a la clínica. Por lo tanto, los pacientes están menos limitados por la hospitalización de modo que los costes de los pacientes pueden ser reducidos.

La presente solicitud se basa en las solicitudes de patentes japonesas n.º 2004-032420 y 2004-032421 presentadas el 9 de febrero de 2004.

REIVINDICACIONES

1. 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica y/o la supresión de la progresión de la misma, que se administra bajo la condición de que se proporcione un periodo de descanso farmacológico una vez o dos veces o más durante el periodo para el tratamiento de la enfermedad o la supresión de la progresión de la enfermedad, en el que periodo de administración de fármacos y el periodo de descanso farmacológico son cada uno de 14 días.
2. 3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica y/o la supresión de la progresión de la misma, en el que el tratamiento que consiste en un periodo de administración de fármacos inicial de 14 días y un periodo de descanso farmacológico de 14 días se proporciona durante el periodo para tratar enfermedad o suprimir la progresión de la enfermedad, seguido por repeticiones de la siguiente combinación de periodos:
periodo de administración de fármacos: 5 días por semana durante 2 semanas; y
periodo de descanso farmacológico: 14 días.
3. El compuesto para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la dosis diaria contiene 15 a 240 mg del compuesto como principio activo, o 15 a 240 mg del compuesto contenido en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un hidrato o solvato del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
4. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la dosis diaria contiene 60 mg del compuesto como principio activo, o 60 mg del compuesto contenido en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un hidrato o solvato del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
5. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la administración se lleva a cabo una vez al día.
6. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la administración es una administración continua.
7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la administración continua es una administración intravenosa por infusión.
8. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la velocidad de administración en la administración intravenosa por infusión es de aproximadamente 0,5 a 1 mg/minuto con respecto al compuesto como principio activo o el compuesto contenido en un principio activo.
9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la administración continua es una forma de administración que es esencialmente equivalente a la administración intravenosa por infusión en el que la cantidad del compuesto como principio activo o el compuesto contenido en un principio activo administrado por minuto es de aproximadamente 0,5 a 1 mg.
10. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica son la disminución de la función respiratoria, trastornos de la voz y el habla, disfagia o trastornos motores de las extremidades superior e inferior.
11. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica y/o la supresión de la progresión de la misma es una supresión de la disminución de la función respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica.

[Fig.1]

