

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 007**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 231/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2012 PCT/JP2012/072544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13035712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2012 E 12830484 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2754440**

54 Título: **Agente medicinal para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la prevención de la progresión de una fase de la esclerosis lateral amiotrófica**

30 Prioridad:

05.09.2011 JP 2011192288

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

23.12.2019

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

YONEOKA, TAKATOMO

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 736 007 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

Agente medicinal para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la prevención de la progresión de una fase de la esclerosis lateral amiotrófica

5 Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (en adelante también denominado como "ELA") o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por ELA o la supresión del progreso patológico de los mismos.

Técnica anterior

15 La ELA, que es un tipo de enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad intratable. La ELA comienza con síntomas iniciales, tales como debilidad en las manos, trastornos del movimiento con los dedos y contracción fascicular en las extremidades superiores. A partir de entonces, la ELA presenta amiotrofia y/o debilidad muscular, parálisis bulbar y contracción fascicular de los músculos, y finalmente conduce a insuficiencia respiratoria. La ELA se divide en de extremidades superiores, bulbar, extremidades inferiores y tipos mixtos, dependiendo del sitio de inicio. En todos los tipos antes mencionados, a medida que los síntomas progresan, un grupo muscular sistémico se ve afectada. El factor causal de la ELA no ha sido aún suficientemente aclarado. La siguiente hipótesis ha sido propuesta como principales factores causales de la ELA: (1) autoinmunidad (aparición de un autoanticuerpo contra el canal de Ca); (2) excesiva aminoácidos excitadores y/o intoxicación (un aumento del ácido glutámico extracelular y trastornos del transporte de ácido glutámico); (3) trastornos de estrés oxidativo (anormalidad genética de la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD) y neuropatía causada por radicales libres); (4) trastornos del citoesqueleto (acumulación de neurofilamentos en las células nerviosas motoras y aparición de cuerpos de inclusión); y (5) ausencia de factores neurotróficos.

20 En la actualidad, como producto farmacéutico eficaz para la supresión del progreso de ELA, se ha aprobado "riluzol," que suprime el transporte del ácido glutámico en el nervio glutamatérgico. Sin embargo, se ha descrito que la eficacia del riluzol no pudo ser confirmada. Por lo tanto, la evaluación de este fármaco no es estable.

25 Además, se ha descrito un agente terapéutico de la ELA que comprende 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (Bibliografía de patente 1). La bibliografía de patente 1 sugiere o enseña la utilidad de la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona para el tratamiento de ELA. Sin embargo, este documento no describe específicamente la forma de administración, la dosis aplicada, el número de dosis, y similares de este compuesto a los pacientes. La bibliografía de patente 2 da a conocer edaravona para su uso en el tratamiento de la ELA mediante la administración del compuesto por vía intravenosa durante 14 días consecutivos. Después de un período de descanso del fármaco, la administración intravenosa se llevó a cabo durante 10 días. A continuación, los tratamientos similares se repitieron cuatro veces.

30 Además, también se conoce un agente para tratar la esclerosis lateral amiotrófica o síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica, y/o para suprimir el progreso de la misma, que comprende 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona como principio activo, en el que se establece un periodo de descanso del fármaco durante 1 o más días una o dos o más veces, en un período en el que la enfermedad es tratada y/o se suprime el progreso de la misma (Bibliografía de patente 2). Además, también se ha descrito un procedimiento de administración de 30 mg de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona a un paciente ELA por infusión durante 14 días, y después administrarla durante 10 días en 1 mes (Bibliografía no de patente 1). La bibliografía no de patente 2 da a conocer edaravona para su uso en el tratamiento de la ELA mediante la administración del compuesto por vía intravenosa durante 14 días consecutivos. Después de un período de observación de dos semanas, se repitió el ciclo de cuatro semanas seis veces.

35 [Bibliografía del Estado de la técnica]

[Bibliografía de Patente]

40 [Bibliografía de patente 1] Publicación Internacional WO02/34264
[Bibliografía de patente 2] Publicación Internacional WO 2005/075434

[Bibliografía no de patentes]

45 [Bibliografía no de patente 1] Shinkei Chiryō (Neurotherapeutics), 2003, Vol. 20, No. 5, pág. 557-564
[Bibliografía no de patente 2] Yoshino et al., Amyotrophic lateral sclerosis, vol. 7, no. 4, 2006

[Descripción de la invención]

50 [Problema a resolver por la invención]

En general, con el fin de obtener la aprobación de la adición de la eficacia de un producto farmacéutico, los efectos (eficacia) del mismo necesitan ser confirmados en una nueva prueba clínica. Los efectos de un producto farmacéutico que pueden ser diferentes dependiendo de las condiciones de los pacientes. Por lo tanto, puede ser preferible seleccionar los pacientes en los que se observan suficientemente los efectos de un producto farmacéutico y que el producto farmacéutico se puede entonces administrar a los pacientes así seleccionados.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico novedoso para el tratamiento de ELA o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por ELA o la supresión del progreso patológico de los mismos, en donde el agente anteriormente mencionado se puede administrar en particular a los pacientes que son capaces de obtener efectos terapéuticos elevados, entre los pacientes con ELA que requieren tratamientos. Además, explicando el objetivo de la presente invención desde otro punto de vista, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo agente farmacéutico o procedimiento para el tratamiento de ELA específica o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por dicha ELA específica o la supresión del progreso patológico de la misma.

Medios para resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos dirigidos a conseguir el objetivo antes mencionado, el presente inventor ha encontrado que una composición farmacéutica, que se ha colocado en el mercado desde junio de 2001, como agente cerebroprotector (nombre común: "edaravona", nombre comercial: "Radicut (marca registrada)" fabricado y distribuido por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), es particularmente eficaz para un grupo específico de pacientes con ELA, entre los pacientes de ELA, completando de este modo la presente invención.

La presente invención proporciona un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que el agente se administra mediante repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de 14 días de administración y un periodo de descanso inicial del fármaco de 14 días y, a continuación, repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que un paciente se administra con el agente se define como en las reivindicaciones 1-8.

La presente descripción también se refiere a un paciente administrado con el agente siendo uno cualquiera de los siguientes [1] a [7]:

- [1] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- [2] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- [3] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;
- [4] un paciente cuyo % FVC es 80% o más;
- [5] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más;
- [6] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y
- [7] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.

La presente invención proporciona la materia de las reivindicaciones 1 a 8.

La presente descripción proporciona las siguientes materias.

(1) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que un paciente administrado con el agente es un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" según los criterios de diagnóstico revisados de el Escorial (Airlie House).

(2) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una

- 5 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los
 criterios de diagnóstico revisados de el Escorial (Airlie House).
- 10 (3) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso
 patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión
 del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una
 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 15 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos
 constitutivos de ALSFRS-R.
- 20 (4) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso
 patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión
 del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una
 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 25 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente cuyo % FVC es 80% o más.
- 30 (5) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso
 patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión
 del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una
 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 35 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos
 constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más.
- 40 (6) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso
 patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión
 del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una
 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 45 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de
 50 acuerdo con los criterios de diagnóstico revisados de El Escorial (Airlie House), puntúa dos o más puntos de todos
 los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.
- 55 (7) Un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso
 patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión
 del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una
 sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que
 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso
 del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo
 60 inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación repetición de un periodo de administración durante 10 de
 los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que
 un paciente administrado con el agente es un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los
 criterios de diagnóstico revisados de El Escorial (Airlie House), puntúa dos o más puntos de todos los elementos
 constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.
- 65 Preferiblemente, en relación con el periodo de administración y el periodo de descanso del fármaco, se establecen
 un período inicial de administración de 14 días y una período inicial de descanso del fármaco de 14 días, y a

continuación, se repiten un período de administración durante 10 de los 14 días y un período de descanso del fármaco de 14 días.

5 Preferiblemente, los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica son una disminución de la función respiratoria, trastorno del lenguaje hablado, disfagia, o trastorno del movimiento de las extremidades.

10 La presente descripción proporciona además un procedimiento para tratar la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratar los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende administrar una cantidad eficaz de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma a un paciente, en el que

la administración se lleva a cabo mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un período inicial de descanso del fármaco de 14 días y, a continuación, repetición un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que

15 el paciente es uno cualquiera de los siguientes [1] a [7]:

[1] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

[2] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

20 [3] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;

[4] un paciente cuyo % FVC es 80% o más;

[5] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más;

25 [6] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y

[7] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.

30 La presente descripción proporciona además un procedimiento para tratar la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratar los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende una etapa de selección de uno cualquiera de los siguientes pacientes [1] a [7] de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y una etapa de administrar una cantidad eficaz de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma al paciente así

35 seleccionado, en el que se repiten un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o se establecen un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días, y a continuación, se repiten un período de administración durante 10 de los 14 días y un período de descanso del fármaco de 14 días:

[1] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

[2] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

45 [3] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;

[4] un paciente cuyo % FVC es 80% o más;

[5] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más;

50 [6] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y

[7] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.

55 La presente descripción proporciona además un uso de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para la producción de un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, en el que

60 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un período inicial de descanso del fármaco de 14 días y, a continuación, la repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que un paciente administrado con el agente es uno cualquiera de los siguientes [1] a [7]:

65 [1] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

[2] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;

[3] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;

[4] un paciente cuyo % FVC es 80% o más;

5 [5] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más;

[6] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y

10 [7] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.

15 La presente descripción proporciona adicionalmente un agente farmacéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratar los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que

20 el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un período inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días y, a continuación, la repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que

25 el agente se administra a un paciente con esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis lateral amiotrófica del paciente administrado con el agente es una cualquiera de las siguientes [1] a [7]:

[1] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados;

30 [2] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados;

[3] esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;

[4] esclerosis lateral amiotrófica, un paciente de la cual tiene 80%% FVC o más;

35 [5] la esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80%% FVC o más;

[6] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más; y

40 [7] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más.

Efectos ventajosos de la invención

45 El agente farmacéutico y procedimiento de la presente invención son útiles para el tratamiento de ELA o los síntomas causados por ELA o para suprimir el progreso patológico de los mismos. Según el agente farmacéutico y el procedimiento de la presente invención, es posible reducir el número de dosis o el número de visitas al hospital. Por otra parte, según el agente farmacéutico y procedimiento de la presente invención, el presente agente se puede administrar en particular a un grupo específico de pacientes con ELA que son capaces de obtener efectos terapéuticos elevados o efectos elevados de supresión del progreso de la enfermedad, entre los pacientes con ELA. Además, según el agente farmacéutico y el procedimiento de la presente invención, los efectos terapéuticos elevados o efectos elevados de supresión del progreso de la enfermedad se pueden proporcionar en una ELA específica entre varios tipos de ELA, o efectos terapéuticos elevados o efectos elevados de supresión del progreso de la enfermedad se pueden proporcionar en los síntomas causados por dichas ELA específicas.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

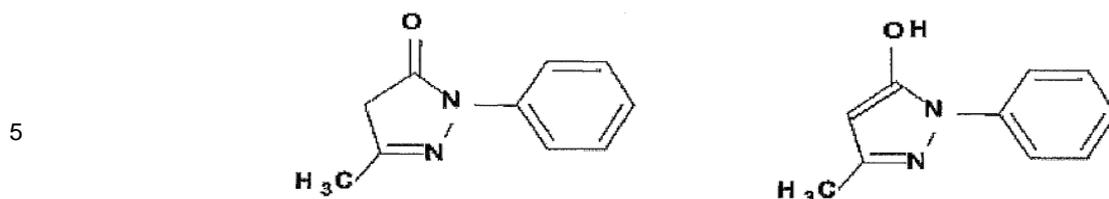
55 De aquí en adelante, las realizaciones de la presente invención se describirán en detalle.

60 El principio activo del agente farmacéutico de la presente invención es 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona. La 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona puede representarse por las siguientes fórmulas estructurales. La 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona incluye tautómeros representados por las siguientes fórmulas estructurales. Cualquiera de estos tautómeros se puede utilizar como principio activo del agente farmacéutico de la presente invención.

65

65

[Fórmula 1]



10 La 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona usada como principio activo en la presente invención es un compuesto conocido, y se puede sintetizar mediante cualquier procedimiento con un propósito determinado. Un ejemplo del procedimiento sintético preferido es un procedimiento de producción descrito en la Solicitud de Patente Europea No. 208.874 (o la publicación de patente JP (Kokoku) No. 5-31523 B).

15 Como principio activo del agente farmacéutico de la presente invención, se pueden utilizar la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma, o un solvato de la misma. Ejemplos de la sal fisiológicamente aceptable incluyen: sales con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrobromato o ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido málico o ácido fumárico; sales con metales alcalinos, tales como sodio o potasio; sales con metales alcalinotérreos, tales como magnesio; y sales con aminas, tales como amoníaco, etanolamina o 2-amino-2-metil-1-propanol. Además de estas sales, los tipos de sales no están particularmente limitados, siempre y cuando que sean sales fisiológicamente aceptables.

25 La 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona usada como un principio activo del agente farmacéutico de la presente invención o una sal del mismo se puede administrar directamente a un paciente. Preferiblemente, los aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables se añaden al principio activo y, por lo tanto, el principio activo o una sal del mismo pueden proporcionarse en forma de una preparación farmacéutica que es bien conocida para las personas expertas en la técnica.

30 Los ejemplos de los aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en el presente documento incluyen excipientes, disgregantes o agentes auxiliares de disgregación, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, pigmentos, diluyentes, bases, solubilizantes o agentes solubilizantes, agentes isotonzantes, ajustadores de pH, estabilizadores, propelentes y adhesivos. Los ejemplos de una preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, agentes en polvo, agentes de grano fino, gránulos, agentes líquidos y agentes de jarabe. Los ejemplos de una preparación farmacéutica adecuada para la administración parenteral incluyen inyecciones, gotas, parches y supositorios.

40 Los ejemplos de los aditivos utilizados para las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral que pueden utilizarse en el presente documento incluyen: excipientes, tales como glucosa, lactosa, D-manitol, almidón o celulosa cristalina; disgregantes o auxiliares de disgregación, 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 los aditivos utilizados para las preparaciones farmacéuticas adecuadas para inyecciones o gotas que pueden utilizarse en el presente documento incluyen: solubilizantes o agentes solubilizantes que pueden constituir inyecciones acuosas o inyecciones que se disuelven antes de su uso, tales como agua destilada para inyecciones, una solución salina normal o propilenglicol; agentes isotonzantes, tales como glucosa, cloruro de sodio, D-manitol o glicerina; y ajustadores de pH, tales como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas o bases orgánicas.

55 Dado que un agente cerebroprotector (inyección) que comprende 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona como principio activo ya ha sido utilizado en los sitios clínicos (nombre común: "edaravona", nombre comercial: "Radicut (marca registrada)", fabricado y distribuido por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), este agente comúnmente disponible puede ser utilizado directamente como 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona en el agente farmacéutico y el procedimiento de la presente invención.

60 En general, cuando una cierta enfermedad se encuentra en un cuerpo humano, puede llevarse a cabo un tratamiento de forma adecuada por un médico. Un tratamiento con fármacos es uno de tales tratamientos. En dicho tratamiento con fármacos, un fármaco generalmente se administra continuamente a un paciente hasta que el paciente se recupera de la enfermedad. En cambio, en el agente farmacéutico de la presente invención, se establece un período de descanso del fármaco de 14 días dos o más veces durante un período de tratamiento con el fármaco. Es decir, el agente farmacéutico de la presente invención se caracteriza en que una unidad que consiste en un periodo de administración y un periodo de descanso del fármaco se repite dos o más veces. En el presente documento, cuando dicho periodo de administración y periodo de descanso del fármaco se repiten dos o más veces, el período final debe ser necesariamente un período de descanso del fármaco. Sin embargo, no es esencial

establecer dicho período final de descanso del fármaco. Es decir, cuando un periodo de administración y un período de descanso del fármaco se repiten dos veces, por ejemplo, da lugar a "un período de administración, un período de descanso del fármaco, un período de administración, y un período de descanso del fármaco." Sin embargo, la administración que excluye el período final de descanso del fármaco, a saber, la administración que consiste en "un período de administración, un período de descanso del fármaco, y un periodo de administración" también se incluye en la presente invención. Además, el término "período de descanso del fármaco" se utiliza en la presente invención para referirse a un período en el que la administración del fármaco no puede llevarse a cabo durante 7 o más días continuos.

El periodo de administración se puede establecer en 14 días, o 10 de los 14 días en la presente invención. El término "10 de los 14 días" se utiliza en el presente documento para significar cualquiera de 10 días determinados en 14 días continuos. Los 10 días, en los que se administra un fármaco, pueden ser 10 días continuos o 10 días discontinuos interrumpidos con un período de 1 a 4 días en los que no se administra el fármaco. Se puede seleccionar un período de administración preferido mediante la observación de las condiciones del paciente.

El período de descanso del fármaco es de 14 días en la presente invención.

El número de repeticiones en el caso de la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días no está particularmente limitado, con tal de que sea dos o más. Se puede ajustar a preferiblemente de 2 a 12, y más preferiblemente de 2 a 6.

El número de repeticiones, en el que se repiten un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días en un caso en el que se establecen un periodo inicial de administración de 14 días y un período inicial de descanso del fármaco de 14 días, y a continuación, se repiten un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, no está particularmente limitado, con tal de que sea una o más. Se puede fijar en preferiblemente de 1 a 11, y más preferiblemente de 1 a 5.

La dosis aplicada del principio activo por día se puede seleccionar, según sea apropiado, dependiendo de las condiciones, tales como la edad o las condiciones de un paciente. En general, la cantidad de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona aplicada a un adulto (en la que es la cantidad de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona si el principio activo es 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona y es una cantidad que corresponde a 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona si el principio activo es una sal fisiológicamente aceptable de la misma) es preferiblemente de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 240 mg, más preferiblemente de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, y aún más preferiblemente aproximadamente 60 mg.

El número de dosis por día durante el periodo de administración no está limitado, y se puede seleccionar un número preferido de dosis mientras se observan las condiciones del paciente. Sin embargo, teniendo en cuenta una carga para el paciente, el número de dosis por día es preferiblemente de 3 veces, 2 veces o 1 vez, y más preferiblemente 1 vez.

Después de la administración del principio activo, la vía de administración no está particularmente limitada. El principio activo se puede administrar por vía oral o parenteral. Además, son posibles la administración en bolo y la administración continua, y la administración continua es preferible. En el caso de dicha administración continua, se puede aplicar administración intravenosa que implican gotas, administración transdérmica, administración oral usando comprimidos sublinguales, y administración oral y rectal usando agentes de liberación sostenida. Entre otras, la administración intravenosa que implica gotas es preferible. Cuando se llevan a cabo la administración en bolo que implica inyecciones o la administración intravenosa que implica gotas, es preferible utilizar las inyecciones descritas, por ejemplo, en la publicación de patente JP (Kokai) No. 63-132.833 A y la publicación de patente JP (Kokai) No. 2011-62529 A, etc.

En el caso de la administración intravenosa que implica gotas, la velocidad de administración se ajusta deseablemente a de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg/min, en términos de la cantidad de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona. Si se convierte en la cantidad de tiempo, es de aproximadamente 15 a aproximadamente 480 minutos, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 120 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos, e incluso más preferiblemente aproximadamente 60 minutos.

Una forma de administración que es sustancialmente equivalente a la administración intravenosa que implica gotas, en la que la dosis de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona por minuto se fija en de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, puede significar una forma de administración que es, farmacocinéticamente, sustancialmente equivalente a la administración intravenosa antes mencionada. Como ejemplo específico, es una forma de administración, en la que un cambio con el tiempo de la concentración de fármaco inalterada de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma en plasma, que ha sido administrada a un paciente, se considera que es sustancialmente equivalente a la de la administración intravenosa antes mencionada. Ejemplos de dicha forma de administración incluyen la administración transdérmica, la administración oral usando comprimidos sublinguales, y la administración oral y rectal usando agentes de liberación sostenida.

Los ejemplos de los síntomas causados por ELA incluyen síntomas clínicos, tales como una disminución de la función respiratoria, trastorno del lenguaje hablado, disfagia, o trastorno del movimiento de las extremidades. En la presente invención, un ejemplo preferido de los síntomas causados por la ELA es una disminución de la función respiratoria. Este término se debe interpretar en el sentido más amplio, siempre que cumpla con la definición mencionada anteriormente. No debe interpretarse con sólo una diferencia en los nombres de enfermedades. Cabe indicar que un médico experimentado puede diagnosticar si la enfermedad en cuestión es considerada o no como ELA.

Además, un ejemplo preferido del tratamiento de ELA o los síntomas causados por ELA y/o la supresión del progreso de la misma puede ser la supresión de la disminución de la función respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica.

El agente farmacéutico o el procedimiento de la presente descripción se caracterizan en que un paciente administrado con el agente farmacéutico es uno cualquiera de los siguientes [1] a [7]:

- [1] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- [2] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- [3] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;
- [4] un paciente cuyo % FVC es 80% o más;
- [5] un paciente que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más;
- [6] un paciente que se determina que es "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y
- [7] un paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más.

Además, la esclerosis lateral amiotrófica en un paciente, al que se aplica el agente farmacéutico o procedimiento de la presente descripción, se caracteriza en que es una cualquiera de las siguientes [1] a [7]:

- [1] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados;
- [2] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados;
- [3] esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;
- [4] esclerosis lateral amiotrófica, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más;
- [5] la esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más;
- [6] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más; y
- [7] esclerosis lateral amiotrófica, que cumple con "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico del El Escorial (Airlie House) revisados, puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente de la cual tiene 80% FVC o más.

Los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados son los criterios para el diagnóstico de la ELA, que han sido ampliamente aceptados en el mundo. Estos criterios de diagnóstico se describen en detalle como se indica en "3. Grade Identification and Diagnostic Certainty, III. Diagnosis and/or Differential Diagnosis, ALS Therapy Guideline 2002, Treatment Guideline of the Societas Neurologica Japonica."

1) Criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados

En 1990, la Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ADELA) dividió la certeza del diagnóstico clínico de la ELA en 4 etapas mediante la utilización de la información obtenida de los resultados de electromiogramas, velocidad de conducción nerviosa y de imágenes, así como los hallazgos clínicos descritos a continuación. Los criterios de diagnóstico se volvieron a revisar en 1994, y fueron ampliamente aceptados como los criterios de diagnósticos de El Escorial de la Federación Mundial de Neurología (WFN). A partir de entonces, en 1998, con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica de El Escorial, el comité de estudio de la enfermedad de neuronas motoras de la Federación Mundial de Neurología recogió opiniones bajo BR Brooks en el Airlie Meeting House (EE.UU.), y se propusieron los siguientes criterios. La comprensión de estos criterios es importante para determinar el grado de certeza de diagnóstico o para estudios clínicos, tales como la determinación de los efectos de los fármacos. Estos nuevos criterios son diferentes de los anteriores criterios de El Escorial. Específicamente, un grupo, en el que se observan los resultados de denervación aguda en por lo menos dos músculos diferentes gobernados por la raíz del nervio o los nervios periféricos, en los que no se encuentran trastornos clínicos, así como hallazgos clínicos de la degeneración de neuronas motoras superiores y/o inferiores en una parte del cuerpo, se añade como "ELA

probable". Es decir, se permitió utilizar hallazgos clínicos, tales como resultados electromiográficos, para utilizar en lugar de hallazgos clínicos, tales como debilidad muscular y/o amiotrofia muscular en un sitio específico, y los hallazgos, tales como debilidad muscular y amiotrofia, fueron considerados como equivalentes a la degeneración hallada electromiográficamente de las neuronas motoras inferiores. La degeneración de neuronas motoras inferiores que está electromiográficamente definida por este procedimiento incluye hallazgos de denervación aguda (contracción fibrilar y onda aguda positiva) y hallazgos de denervación crónica (altas amplitudes y/o unidades motoras persistentes), y también incluye hallazgos con respecto a una disminución en el reclutamiento (un aumento en las unidades motoras). Los presentes criterios diagnósticos fueron creados con el propósito de aumentar la sensibilidad diagnóstica en lugar de los criterios de El Escorial para la necesidad de incorporar los primeros síntomas en los estudios terapéuticos. Sin embargo, también hay estudios terapéuticos basados en otros criterios o un ojo crítico en los actuales criterios de diagnóstico. En la ELA de Irlanda, Traynor et al. (2000) señala que la sensibilidad de diagnóstico nunca aumentó mediante los actuales criterios de diagnóstico, y se propuso la ralentización de los criterios.

2) Los puntos de los criterios de diagnóstico de Airlie House son los siguientes:

1. Signos de lesión de la neurona motora superior;
2. Signos de lesión de la neurona motora inferior; y
3. Condiciones deterioradas durante al menos 6-12 meses después de la aparición de la enfermedad.

Cuando hay los siguientes hallazgos y tales hallazgos no pueden ser explicados con enfermedades distintas de la ELA, envejecimiento y similares, entran en conflicto con el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica:

1. Perturbación sensorial;
2. Perturbación del esfínter;
3. Perturbación autonómica;
4. Anormalidad del campo visual hacia adelante;
5. Trastornos del movimiento que se encuentran en la enfermedad de Parkinson; y
6. Trastornos cognitivos encontrados en la enfermedad de Alzheimer.

Antes de los criterios de diagnóstico de ELA, el siguiente A está presente:

A: 1. Evidencia de degeneración de neuronas motoras inferiores mediante examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico;

A: 2. Evidencia de degeneración de neuronas motoras superiores mediante examen clínico; y

A: 3. Difusión progresiva de los síntomas o signos dentro de una región (por ejemplo, la extremidad superior derecha) u otras regiones, según lo determinado por el historial o el examen del nervio.

Además de la A anterior, la ausencia de la siguiente B es necesaria: B: 1. Evidencia electrofisiológica o patológica de otros procesos patológicos que podrían explicar los signos de degeneración de neuronas motoras superiores y/o inferiores; y B: 2. Evidencias de neuroimagen de otro proceso patológico que pudiera explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados.

Criterios de diagnóstico (véase la siguiente tabla).

TABLA 1

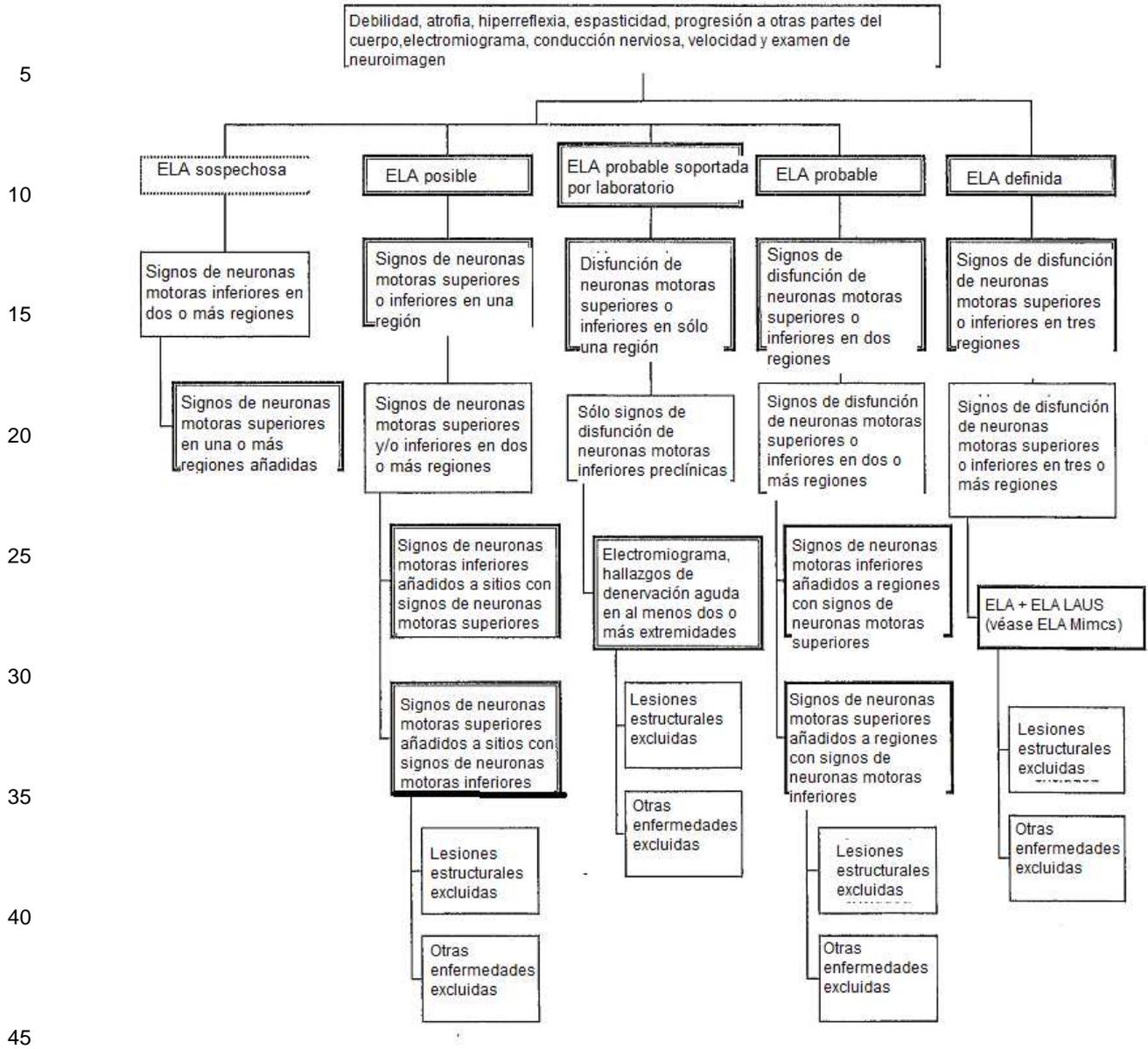


Figura: Los criterios revisados de El Escorial para el diagnóstico de ELA; la federación mundial de neurología

1. Esclerosis lateral amiotrófica clínicamente definida (ELA clínicamente definida, "ELA definida") significa que hay signos clínicos de lesión de neuronas motoras superiores o inferiores en tres regiones.
2. Esclerosis lateral amiotrófica clínicamente probable (ELA clínicamente probable, "ELA probable") significa que hay hallazgos de lesión de neuronas motoras superiores o inferiores en al menos dos regiones, y que también hay signos de lesión de neuronas motoras superiores más cerca de la parte de la cabeza que a la lesión de las neuronas motoras inferiores.
3. Esclerosis lateral amiotrófica clínicamente probable y soportada por laboratorio (ELA clínicamente probable soportada por laboratorio, "ELA probable soportada por laboratorio") significa que los signos clínicos de lesión de las neuronas motoras superiores o inferiores sólo se encuentran en una región, o que los signos de lesión de las neuronas motoras superiores se encuentran en una región, y los signos de la lesión de neuronas motoras inferiores se encuentran en dos o más extremidades mediante electromiografía de aguja, y además, otras enfermedades pueden ser eliminadas mediante exámenes de neuroimagen u otros exámenes.
4. Esclerosis lateral amiotrófica clínicamente posible (ELA clínicamente posible, "ELA posible") significa que los signos de lesión de las neuronas motoras superiores o inferiores se encuentran en una sola región, o que sólo la lesión de las neuronas motoras inferiores se encuentra en dos o más regiones. De lo contrario, los signos de la lesión de las neuronas motoras inferiores se encuentran en un sitio más cerca del lado de la cabeza que de la lesión

de las neuronas motoras superiores. La tercera esclerosis lateral amiotrófica clínicamente probable soportado por laboratorio (ELA clínicamente probable soportada por laboratorio) no satisface esta definición. Sin embargo, se define que otras enfermedades pueden eliminarse.

5. Esclerosis lateral amiotrófica clínicamente sospechosa (ELA clínicamente sospechosa, "ELA sospechosa") significa que se encuentran signos de lesión pura de neuronas motoras inferiores, y esto no es adecuado como grupo usado para el propósito de estudiar clínicamente la esclerosis lateral amiotrófica. En consecuencia, la ELA clínicamente sospechosa se elimina de los criterios revisados de El Escorial para el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica, la Federación Mundial de Neurología.

10 ALSFRS-R es la siguiente escala de evaluación. Es decir, ALSFRS-R está constituido con 12 puntos en total, que incluyen trastorno del movimiento de las extremidades, disfunción bulbar y el deterioro de la función respiratoria. Sin embargo, con respecto a la conducta alimentaria, los puntos relevantes se seleccionan basándose en la presencia o ausencia de gastrostomía y, a continuación, se evalúa el comportamiento de comer (Cranial nerve 53 (4) 346-355, abril, 2001).

15

[Tabla 2]

HABLA		VESTIRSE E HIGIENE	
4	Procesos del habla normales	4	Función normal
3	Alteración del habla detectable	3	Independiente y autocuidado completo con esfuerzo o menor eficacia
2	Inteligible con repetición	2	Asistencia intermitente o procedimientos de sustitución
1	Habla combinada con comunicación no vocal	1	Necesita ayuda para autocuidado
0	Pérdida de habla útil	0	Dependencia total
SALIVACIÓN		GIRO EN LA CAMA Y AJUSTE DE LA ROPA EN LA CAMA	
4	Normal	4	Normal
3	Ligera, pero exceso definido de saliva en la boca; puede tener babeo nocturno	3	Algo lento y torpe, pero no se necesita ayuda
2	Saliva moderadamente excesiva; puede tener un babeo mínimo	2	Puede girarse solo/a y ajustar las sábanas, pero con gran dificultad
1	Exceso destacado de saliva con cierto babeo	1	Puede iniciar, pero no puede girarse o ajustar las sábanas solos/as
0	Babeo destacado; requiere un tisú o pañuelo constante	0	Incapaz
TRAGAR		CAMINAR	
4	Hábitos de comer normales	4	Normal
3	Problemas iniciales al comer, asfixias ocasionales	3	Dificultades iniciales de deambulación
2	Cambios de consistencia dietética	2	Camina con ayuda
1	Necesita alimentación de tubo complementario	1	Sólo movimiento funcional no ambulatorio
0	NPO (exclusivamente parenteral o alimentación entérica)	0	Sin movimiento significativo de las piernas
ESCRITURA		SUBIR ESCALERAS	
4	Normal	4	Normal
3	Lenta o desordenada; todas las palabras son legibles	3	Lento/a
2	No todas las palabras son legibles	2	Tambaleo leve o fatiga
1	Capaz de agarrar el bolígrafo, pero incapaz de escribir	1	Necesita ayuda
0	Incapaz de agarrar el bolígrafo	0	No puede
CORTE DE COMIDA Y MANIPULACIÓN DE UTENSILIOS		DISNEA	
4	Norma	4	Ninguna
3	Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda	3	Tiene lugar cuando se camina
2	Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque de forma torpe y lenta, necesita cierta ayuda	2	Tiene lugar con uno o más de los siguientes: comer, bañarse, vestirse (ADL)
1	Los alimentos deben ser cortados por alguien, pero aún puede alimentarse lentamente	1	Tiene lugar al descansar, dificultad en la respiración al sentarse o tumbarse
0	Necesita ser alimentado/a	0	Dificultad significativa, considerar utilización

		de soporte respiratorio mecánico	
(escala alternativa para pacientes con gastrostomía)		ORTOPNEA	
4	Normal	4	Ninguna
3	Torpe, pero capaz de realizar todas las manipulaciones independientemente	3	Cierta dificultad para dormir por la noche debido a la falta de aire, pero no utiliza habitualmente más de dos cojines
2	Cierta ayuda es necesaria con los cierres y cremalleras	2	Necesita cojines adicionales para dormir (más de dos)
1	Se proporciona una asistencia mínima al cuidador	1	Sólo puede dormir sentado/a
0	Incapaz de realizar ningún aspecto de las tareas	0	Incapaz de dormir
		INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	
		4	Ninguna
		3	Uso intermitente de bipap
		2	Uso continuo de bipap durante la noche
		1	Uso continuo de bipap durante la noche y el día
		0	Ventilación mecánica invasiva mediante intubación o traqueotomía

El término "% FVC" se usa aquí para significar el % de capacidad vital forzada predicha (capacidad vital forzada predicha en porcentaje), y se calcula mediante la fórmula: el valor de medición de la capacidad vital forzada (FVC)/capacidad vital predicha x 100. La capacidad vital predicha se calcula en base al sexo, la edad y la altura del cuerpo. En el caso de un varón, la fórmula de cálculo de la capacidad vital predicha es (27,63-0,112 x edad) x altura del cuerpo (cm), y en el caso de una mujer, es (21,78- 0,101 x edad) x altura del cuerpo (cm). En la ELA, un valor de % FVC de 50% o menos se define como un estándar para la asistencia respiratoria (VIII. Respiratory Management and/or Nutritional Management, ALS Therapy Guideline 2002, Treatment Guideline of the Societas Neurologica Japonica). Además, dado que el valor normal de % FVC se reconoce generalmente que es del 80% o más, la frase "80% o más de % FVC" se utiliza en la presente descripción para tener el mismo significado que una función respiratoria "normal" o "casi normal".

En lo sucesivo, la presente descripción se describirá más específicamente en los siguientes ejemplos.

[Ejemplos]

(Procedimiento de ensayo)

199 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica que cumple con los siguientes estándares de selección fueron divididos en un grupo de administración de fármacos real que consiste en 100 pacientes y un grupo de administración de placebo de 99 pacientes:

- 1) pacientes que cumplan con cualquiera de "ELA definida", "ELA probable", "ELA probable-positivo al ensayo", y "ELA posible", de acuerdo con los criterios de diagnóstico revisados de El Escorial (Airlie House);
- 2) pacientes que son capaces de comer, excretar y moverse por sí mismos, y no necesitan asistencia en la vida cotidiana;
- 3) pacientes que se encuentran dentro de los 3 años después de la aparición de la ELA;
- 4) pacientes que están entre la edad de 20 (inclusive) y 75 (inclusive);
- 5) pacientes que tienen un cambio en las puntuaciones ALSFRS-R de -1 a -4 puntos durante 12 semanas antes del inicio de la administración;
- 6) pacientes que no tienen dificultad respiratoria debido a una disminución de la función respiratoria; y
- 7) pacientes que no presentan complicaciones, tal como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o la demencia, que pueden tener influencia en la evaluación de los efectos de los fármacos.

Con respecto al grupo de la administración del fármaco real, se diluyeron dos ampollas de "Radicut (marca registrada), inyección 30 mg" (que contenía 30 mg de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona; fabricada y distribuida por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) con una cantidad adecuada de solución salina normal antes de la utilización, y la solución así preparada se administró por vía intravenosa a los pacientes por gotas durante 60 minutos una vez al día. Por otro lado, en relación con el grupo de administración de placebo, solamente se administró solución salina normal a los pacientes de la misma manera que para el grupo de administración de fármaco real.

El periodo de administración se divide en procedimientos primero a sexto. El primer procedimiento consistió en un periodo de administración de 14 días continuos y el posterior periodo de descanso del fármaco durante 14 días en el que la administración del fármaco no se llevó a cabo. En los procedimientos segundo a sexto, 1 grupo que consiste en un periodo de administración durante un total de 10 de los 14 días y el posterior periodo de descanso del fármaco de 14 días se repitió 5 veces. La administración del fármaco se muestra en la siguiente tabla.

[Tabla 3]

Tabla 3: Administración de fármacos

5

Primer procedimiento		Segundo procedimiento		Tercer procedimiento	
Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco	Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco	Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco
14 días	14 días	Total de 10 de 14 días	14 días	Total de 10 de 14 días	14 días
Cuarto procedimiento		Quinto procedimiento		Sexto procedimiento	
Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco	Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco	Periodo de administración	Periodo de descanso del fármaco
Total de 10 de 14 días	14 días	Total de 10 de 14 días	14 días	Total de 10 de 14 días	14 días

(Resultados del ensayo)

10 Antes del inicio de la administración del fármaco en el primer procedimiento, y al término de los períodos de descanso de los fármacos en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto procedimientos, se midieron los 199 pacientes en términos de ALSFRS-R. Entre los 199 pacientes, algunos pacientes se retiraron del ensayo durante un período después del inicio de la administración en el cuarto procedimiento y antes de la terminación del período de descanso del fármaco en el sexto procedimiento. En el caso de estos pacientes de abandono, la puntuación de ALSFRS-R medida inmediatamente antes de abandonar el ensayo se consideró que era la puntuación a la
15 terminación del período de descanso del fármaco en el sexto procedimiento, y se utilizó en el análisis.

20 Una diferencia entre las puntuaciones de ALSFRS-R entre antes del inicio de la administración en el primer procedimiento y después de la terminación del período de descanso del fármaco en el sexto procedimiento se muestra a continuación.

[Tabla 4]

Tabla 4:

	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	100	-5,3	0,7	5,4	p > 0,05
Grupo de administración de placebo	99	-6,0		6,0	

25

Posteriormente, los 199 pacientes se dividieron en los siguientes (1) a (7):

- (1) paciente que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- (2) pacientes que se determina que son "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados;
- (3) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R;
- (4) pacientes cuyo % FVC es 80% o más;
- (5) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más (presente invención);
- (6) pacientes que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y
- (7) pacientes que se determina que son "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más. Con respecto a los pacientes así especificados de (1) a (7), se muestran a continuación las diferencias en las puntuaciones de ALSFRS-R entre antes de la administración del primer procedimiento y después de la terminación del período de descanso del fármaco en el sexto procedimiento.

45

[Tabla 5]

Tabla 5

(1) ELA definida o ELA probable					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	80	-5,7	1,2	5,7	p > 0,05
Grupo de administración de placebo	71	-6,9		6,4	
(2) ELA definida					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	28	-6,7	2,0	6,7	p > 0,05
Grupo de administración de placebo	21	-8,7		7,8	
(3) Dos o más puntos de todos los puntos constitutivos de ALSFRS-R					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	64	-4,7	1,6	5,6	p > 0,05
Grupo de administración de placebo	65	-6,3		6,4	
(4) 80% o más de % FVC					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	79	-3,9	1,3	3,6	p > 0,05
Grupo de administración de placebo	74	-5,2		5,9	
(5) Dos o más puntos de todos los puntos que constituyen ALSFRS-R y 80% o más de % FVC (presente invención)					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	53	-3,4	2,5	3,4	p = 0,0184
Grupo de administración de placebo	46	-5,9		6,8	
(6) ELA definida o ELA probable, dos o más puntos de todos los puntos que constituyen ALSFRS-R y 80% o más de % FVC					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	45	-3,8	3,7	3,4	p = 0,0038
Grupo de administración de placebo	32	-7,5		7,3	
(6) ELA definida, dos o más puntos de todos los puntos que constituyen ALSFRS-R y 80% o más de % FVC (presente invención)					
	Número de pacientes	Diferencia entre antes y después	Diferencia entre grupos	S.D.	test t
Grupo de administración de fármaco real	18	-4,6	6,4	4,2	p = 0,0126

Grupo de administración de placebo	10	-11,0		8,6	
------------------------------------	----	-------	--	-----	--

Incluso en un caso en el que no se especificaron pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, aunque la puntuación de ALSFRS-R se redujo en 6,0 puntos en el grupo de administración con placebo, se disminuyó en sólo 5,3 puntos en el grupo de administración con fármaco real. Por lo tanto, se encontró que la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona mostró efectos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o en el tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o supresión del progreso patológico de los mismos. Sin embargo, resultó evidente que, incluso entre tales pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, los efectos de la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona se mostraron más claramente en los siguientes pacientes de ELA: (1) pacientes que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados; (2) paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados; (3) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R; (4) pacientes cuyo % FVC es 80% o más; (5) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más; (6) pacientes que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más; y (7) pacientes que se determina que son "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más. Es decir, cuando no se especificaron los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, una diferencia en las puntuaciones de ALSFRS-R entre antes del inicio de la administración en el primer procedimiento y una vez terminado el período de descanso del fármaco en el sexto procedimiento fue de -5,3 en el grupo de administración de fármaco real, mientras que la misma diferencia en las puntuaciones de ALSFRS-R fue de -6,0 en el grupo de administración con placebo. Por lo tanto, la diferencia entre los grupos fue de 0,7. Por el contrario, en el caso de (1) pacientes que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, la diferencia entre grupos fue de 1,2; en el caso de (2) paciente que se determina que es "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, la diferencia entre grupos fue de 2,0; en el caso de (3) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, la diferencia entre grupos fue de 1,6; en el caso de (4) pacientes cuyo % FVC es 80% o más, la diferencia entre grupos fue de 1,3; en el caso de (5) pacientes que puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más, la diferencia entre grupos fue de 2,5; en el caso de (6) pacientes que se determina que son "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más, la diferencia entre grupos fue de 3,7; y (7) pacientes que se determina que son "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico de El Escorial (Airlie House) revisados, puntúan dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y cuyo % FVC es 80% o más, la diferencia entre grupos fue de 6,4. Por lo tanto, todos los valores obtenidos fueron mayores que el valor antes mencionado de 0,7. Incluso en el caso de (1), que tenía el valor de diferencia entre grupos más pequeño entre los (1) a (7) antes mencionados, el valor es 1,2. Este valor tiene una diferencia de 0,5 del valor obtenido en el caso de no especificar pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (0,7). Se ha descrito que una diferencia de 1 punto en la puntuación de ALSFRS-R aumentaría el riesgo de muerte o de traqueotomía para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en un 7% (Neurology 2005; 64: 38-43). Por consiguiente, en el caso de pacientes específicos en la presente descripción, el riesgo de tal muerte o traqueotomía se puede reducir en un 3,5% o más, y por lo tanto, esto es muy ventajoso para los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Además, las diferencias entre los grupos fueron 2,5, 3,7 y 6,4 en los grupos de pacientes (5) a (7) anteriores, respectivamente. Por lo tanto, se pudieron obtener excelentes resultados, en los que estos valores eran 3 veces o más mayores que la diferencia entre los grupos obtenida en el caso de no especificar los grupos de pacientes (0,7). También se encontró que estos grupos de pacientes (5) a (7) tenían cada uno una diferencia significativa, en comparación con el grupo de administración de placebo.

REIVINDICACIONES

1. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para utilizar en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o el tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, en la que la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable del mismo se administran mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días y a continuación la repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en la que la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable de la misma se administra a un paciente con esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis lateral amiotrófica del paciente administrado con 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable es esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y cuyo % FVC es 80% o más.
2. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la esclerosis lateral amiotrófica del paciente administrado con 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable es [6] esclerosis lateral amiotrófica que cumple con "ELA definida" o "ELA probable" de acuerdo con los criterios de diagnóstico revisados de El Escorial (Airlie House), puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y un paciente cuyo % FVC es 80% o más.
3. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la esclerosis lateral amiotrófica del paciente administrado con 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable es [7] esclerosis lateral amiotrófica que cumple con "ELA definida" de acuerdo con los criterios de diagnóstico revisados de El Escorial (Airlie House), puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R, y un paciente cuyo % FVC es 80% o más.
4. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que con respecto al periodo de administración y el periodo de descanso del fármaco, se establecen un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días, y a continuación, se repiten un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días.
5. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o la sal fisiológicamente aceptable para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica son una disminución de la función respiratoria, trastorno del lenguaje hablado, disfagia o trastorno del movimiento de las extremidades.
6. Agente farmacéutico para utilizar en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de la misma, o tratamiento de los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica o la supresión del progreso patológico de los mismos, que comprende, como principio activo, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en el que el agente se administra mediante la repetición de un periodo de administración de 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, o mediante el establecimiento de un periodo inicial de administración de 14 días y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días y, a continuación, la repetición de un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días, y en el que el agente se administra a un paciente con esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis lateral amiotrófica del paciente administrado con el agente es esclerosis lateral amiotrófica, que puntúa dos o más puntos de todos los elementos constitutivos de ALSFRS-R y, un paciente cuyo % FVC es 80% o más.
7. Agente farmacéutico para utilizar, según la reivindicación 6, en el que con respecto al periodo de administración y el periodo de descanso del fármaco, se establecen un periodo inicial de 14 días de administración y un periodo inicial de descanso del fármaco de 14 días, y a continuación, se repiten un periodo de administración durante 10 de los 14 días y un periodo de descanso del fármaco de 14 días.
8. Agente farmacéutico para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que los síntomas causados por la esclerosis lateral amiotrófica son una disminución de la función respiratoria, trastorno del lenguaje hablado, disfagia, o trastorno del movimiento de las extremidades.