



SUOMI – FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 120135 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

15.07.2009

(51) Kv.lk. - Int.kl.

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

991616

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag

16.07.1999

(24) Alkupäivä - Löpdag

16.01.1998

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

16.07.1999

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US1998/000216

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

17.01.1997 DE 19701619 P

(73) Haltija - Innehavare

**1 •Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

**1 •Oertel, Wolfgang H.**, Am Galgenberg 28, 35282 Ranschenberg, SAKSA, (DE)

**2 •Meier, Dieter**, Oranienstrasse 62, 65185 Wiesbaden, SAKSA, (DE)

**3 •Gomez-Mancilla, Baltazar**, 7236 Hampstead Crescent, Portage, MI 49024, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**4 •Montplaisir, Jacques**, Hopital du Sacre-Coeur de Montreal, Centre d'etude du sommeil, 5400 boulevard Gouin Ouest, MONTREAL, QUEBEC, KANADA, (CA)

(74) Asiamies - Ombud

**Berggren Oy Ab**, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Pramipeksolin käyttö lääkkeen, joka on tarkoitettu levottomien jalkojen oireyhtymän hoitamiseen, valmistamiseksi**  
**Användning av pramipexol för framställning av ett läkemedel för behandling av rastlösa ben-syndromet**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee pramipeksolin käyttöä levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa.

Denna uppfinning avser användning av pramipexol for behandling av rastlösa ben syndromet.

## **Pramipeksolin käyttö lääkkeen, joka on tarkoitettu levottomien jalkojen oireyhtymän hoitamiseen, valmistamiseksi – Användning av pramipexol för framställning av ett läkemedel för behandling av rastlösa ben -syndromet**

### **5 Keksinnön ala**

Tämä keksintö koskee pramipeksolin eli 2-amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolin tai sen (-)-enantiomeerin tai sen farmakologisesti hyväksyttävien suolojen käyttöä lääkkeen, joka on tarkoitettu levottomien jalkojen oireyhtymän hoitamiseen, valmistamiseksi.

### **10 Keksinnön tausta**

Levottomien jalkojen oireyhtymä (RLS) on neurosensorimotorinen häiriö, johon liittyy tuntoharhoja, unihäiriöitä ja useimmissa tapauksissa unenaikaisia jaksottaisia raajojen liikkeitä (PLMS).

15 Pramipeksoli on eräs dopamiini-D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>-agonisti, jonka synteesiä on kuvattu eurooppalaisessa patentissa 186 087 ja vastaavassa US-patentissa 4 886 812. Se tunnetaan ensi sijassa skitsofrenian ja Parkinsonin taudin hoidossa. Saksalaisesta patenttihakemuksesta DE-38 43 227 tiedetään, että pramipeksoli alentaa plasman prolaktiinitasoa. Tässä patenttihakemuksessa kuvataan myös pramipeksolin käyttöä lääkeriippuvuuden hoidossa. Edelleen saksalaisesta patenttihakemuksesta DE-39 33 738 tiedetään, että pramipeksolia voidaan käyttää alentamaan tyroidea stimuloivan hormonin (TSH) epätavallisen korkeita tasoja. US-patentissa 5 112 842 kuvataan pramipeksolin transdermaalista antoa ja tätä yhdistettä sisältäviä transdermaalisia systeemejä. Julkaisussa WO 94/13287 kuvataan pramipeksolia masennuslääkkeenä, kun taas julkaisussa WO 96/19078 kuvataan pramipeksolin neuroprotektiivisia vai-  
25 kutuksia.

### **Keksinnön kuvaus**

30 Keksinnön mukaisesti on yllättävästi ja odottamattomasti havaittu, että pramipeksolia ja sen farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa. Pramipeksolilla tarkoitetaan 2-amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolia, sen (-)-enantiomeeriä ja sen farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja, erityisesti (-)-2-amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolidihydrokloridia (H<sub>2</sub>O).

Keksintö koskee näin ollen 2-amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolin, sen (-)-enantiomeerin tai jonkin sen farmakologisesti hyväksyttävän suolan käyttöä lääkkeen, joka on tarkoitettu levottomien jalkojen oireyhtymän hoitamiseen sitä sairastavassa tai mahdollisesti sairastavassa potilaassa, valmistamiseen.

- 5 2-Amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolia, erityisesti sen (-)-enantiomeeriä ja farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan antaa RSL:n hoitamiseksi. Konventionaaliset galeeniset valmistemuodot muodostuvat olennaisesti jostakin inertistä farmaseuttisesta kantajasta ja tehokkaasta annoksesta aktiivista ainetta; esimerkiksi päällystämättömistä tai päällystetyistä tableteista, kapsuleista, imeskelytableteista, jauheista, liuoksista, suspensioista, emulsioista, siirapeista, peräpuikoista jne.

- 15 Suositeltavimpia ovat tabletit, jotka sisältävät 0,88 (0,125), 0,18 (0,25), 0,7 (1,0), 0,88 (1,25) ja 1,1 (1,5) mg pramipeksolipohjaa (mg pramipeksoli 2HCl), vastaavasti ja jotka lisäksi sisältävät mannitolia, maissitärkkelystä, kolloidista piidioksidia, polyvidonia ja magnesiumstearaattia täyteaineina.

Tehokas annosalue on 0,001 - 10,0 mg/päivä ja potilas, edullisesti 0,001 - 6, vielä edullisemmin 0,01 - 6 ja erityisen edullisesti 0,75 - 4,5 mg/päivä ja potilas suun kautta. Sen lisäksi, että pramipeksolia voidaan antaa suun kautta tai laskimonsisäisesti, sitä voidaan antaa myös transdermaalisesti tai inhaloimalla.

- 20 Annoksia voidaan lisätä vähitellen aloitusannoksesta, joka on noin 0,264 mg pohjaa päivässä, ja sitten lisätä annosta joka 5. - 7. päivä. Edellyttäen, että potilaat eivät koe sietämättömiä sivuvaikutuksia, annos tulisi titrata sellaiseksi, että päästäisiin maksimaaliseen terapeuttiseen tehoon.

### **Edullisten toteutusmuotojen kuvaus**

- 25 Tämä keksintö ymmärretään täydellisemmin seuraavien esimerkkien avulla:

Eräässä levottomien jalkojen oireyhtymää koskevassa pilottitutkimuksessa 10 potilasta hoidettiin pramipeksolilla vaihtovuoroisessa mallissa. Potilaat saivat enintään 1,5 mg pramipeksolia päivässä 4 viikon ajan. Ensimmäisen hoitojakson jälkeen on puhdistusjakso ja sitten 4 viikon lisähoitojakso.

- 30 Koska RLS:n oireet ovat aivan ilmeisiä, niiden paraneminen hoidon vaikutuksesta oli ilmeinen tutkijalle.

### Patenttivaatimukset

1. 2-Amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolin, sen (-)-enantio-  
meerin tai jonkin sen farmakologisesti hyväksyttävän suolan käyttö lääkkeen, joka  
on tarkoitettu levottomien jalkojen oireyhtymän hoitamiseen sitä sairastavassa tai  
5 mahdollisesti sairastavassa potilaassa, valmistamiseen.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että yhdiste on prami-  
peksoli, sen dihydrokloridi tai sen dihydrokloridi-(H<sub>2</sub>O).
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että pramipeksolin an-  
nos on noin 0,01 - 10,0 mg/päivä.

10

### Patentkrav

1. Användning av 2-amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobensotiazol, dess  
(-)-enantiomer eller ett farmakologiskt acceptabelt salt därav, för framställning av  
ett läkemedel för behandling av rastlösa ben –syndromet hos en patient som lider el-  
15 ler misstänks lida av detsamma.
2. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att föreningen är prami-  
pexol, dess dihydroklorid eller dess dihydroklorid-(H<sub>2</sub>O).
3. Användning enligt patentkrav 2, **kännetecknad** av att dosen av pramipexol är  
ca. 0,01 - 10,0 mg/dag.

