

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
A61K 31/425

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99802790.1

[43]公开日 2001 年 4 月 4 日

[11]公开号 CN 1290166A

[22]申请日 1999.1.5 [21]申请号 99802790.1
[30]优先权
[32]1998.1.9 [33]IL [31]122883
[32]1998.11.17[33]IL [31]127102
[86]国际申请 PCT/IL99/00003 1999.1.5
[87]国际公布 WO99/34785 英 1999.7.15
[85]进入国家阶段日期 2000.8.8
[71]申请人 MOR – 研究应用有限公司
地址 以色列佩塔奇蒂克韦
[72]发明人 E·梅拉迈德 R·德加德帝
I·齐夫

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 唐伟杰

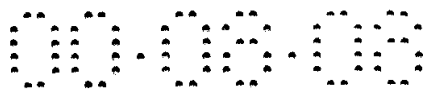
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 运动障碍的治疗
[57]摘要
把利鲁唑给需要治疗的患者服用能够缓解左旋多巴
- 诱发的运动障碍和迟发性 运动障碍。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 缓解左旋多巴-诱发的运动障碍和迟发性运动障碍的药用组合物，它含有药学上有效量的利鲁唑作为一种活性成分。
2. 按照权利要求 1 的药用组合物，剂型为每天给药大约 25 到 200mg 的利鲁唑。
3. 按照权利要求 2 的药用组合物，剂型为每天给药大约 50 到 100mg 的利鲁唑。
4. 缓解左旋多巴-诱发的运动障碍或迟发性运动障碍的方法，它包括给需要这种治疗的患者服用治疗有效量的利鲁唑。
5. 按照权利要求 4 的方法，其中利鲁唑是与左旋多巴或与一种抗精神病药物一起给药的。
6. 按照权利要求 4 的方法，其中把利鲁唑以每天大约 25 到大约 200mg 的用量给药。
7. 按照权利要求 6 的方法，其中把利鲁唑以每天大约 50 到大约 100mg 的用量给药。
8. 利鲁唑在制备缓解左旋多巴-诱发的运动障碍和迟发性运动障碍的药用组合物方面的用途。
9. 按照权利要求 8 的用途，其中制得的药用组合物是每天给药大约 25 到 200mg 的利鲁唑的剂型。
10. 按照权利要求 9 的用途，其中制得的药用组合物是每天给药大约 50 到 200mg 的利鲁唑的剂型。
11. 按照权利要求 10 的用途，其中制得的药用组合物是每天给药大约 50 到 100mg 的利鲁唑的剂型。



说明书

运动障碍的治疗

本发明涉及治疗左旋多巴-诱发的运动障碍和迟发性运动障碍的药用组合物

帕金森病是一种与年龄相关的、渐进性的神经变性疾病。在 50-59 岁的人群中发病率大约为 0.5%，在 60-69 岁的人群中发病率大约为 1%，在 80 和更老的人群中发病率增加到 3% 以上。在欧洲发病率也相似。

帕金森病的特征是黑质部致密层中的多巴胺能神经元相对选择性变性而造成了纹状体多巴胺的损失。它的病理是黑质和细胞内涵物（雷维小体）的脱色素作用。这种疾病的主要特征包括静止性震颤、僵硬、运动过缓和姿势不稳。目前对帕金森病运动症状的疗法主要是以多巴胺替代疗法为主。这种疗法包括服用左旋多巴，通常结合脱羧酶抑制剂。外源性左旋多巴在纹状体中被转化成多巴胺并在基底神经节中补充还原的多巴胺能浓缩物。多巴胺拮抗剂也是有用的。在治疗的第一年中，患者对该疗法的反应顺利和稳定。但是，用多巴胺能制剂的长期疗法 2-5 年后，75% 的患者发展为无能的运动症状。最普遍的副作用之一就是左旋多巴-诱发的运动障碍（舞蹈病样的无意运动）。在大多数（80-100%）的患者疾病发展时就会出现。运动障碍最初可能是轻微的，但它们会变得越来越加重、复杂、全身化、剧烈，并且会严重干扰运动功能、语言、协调性和姿势的稳定。患者和家庭常常感到惭愧的是无感觉的和奇特的运动，这些运动能够影响到面部肌肉、眼睑、口、颈、嘴唇和舌头、上下肢，甚至躯干和呼吸肌。这是患者不被社会接受的主要原因之一。

在初期，当运动障碍首次出现时，它主要是峰值-剂量型，即当左旋多巴血浆水平较高时，它们是最主要的。在长期的左旋多巴治疗后，患者发展为反应起伏，运动障碍也会出现在单用左旋多巴给药的有益作用的初期以及末期。当疾病更严重时，运动障碍以“全部或没有”的形式占主导地位，即它们在整个“治疗”期存在，这种治疗期是由连续口服

单一剂量的左旋多巴所诱发的。这种左旋多巴-诱发的运动障碍也是药物治疗帕金森病的一个主要限制因素。

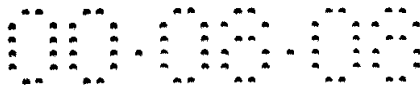
当患者疾病加重时，患者需要增加左旋多巴的每日剂量并加服其他多巴胺能剂，如多巴胺拮抗剂和 MAO-B 抑制剂。这些一直与要求减少药物后运动障碍的频率、分布和严重程度的快速增长和非耐受性的增长有关。运动障碍可能主要由额外的外源性多巴胺对去神经-敏感过度的突触后多巴胺能受体的作用引起的。正常的，从左旋多巴形成的多巴胺被储存在多巴胺能神经末端的小泡中以便调节向突触的释放。当疾病发展时，有更多的黑质多巴胺能神经元变性并且在基底神经节中的神经末端有更严重的损失（尾状核和豆状核）。

有人认为外源性左旋多巴脱羧会转移到无多巴胺能纹状体的间隙中。由于无法存储所产生的多巴胺分子，它们会迅速反应并且高度激活造成无意运动的突触后多巴胺能受体（主要是 D2 亚型）。目前对运动障碍还没有一种令人满意的疗法。终止或减少左旋多巴和其他多巴胺能药物或者加用阻断多巴胺能受体的精神抑制药物能够消除异常运动，但是付出的代价是帕金森病症状的严重恶化。现已证实控制释放的左旋多巴制剂是没有帮助的。疾病的这种绝望状态暗示了很难从左旋多巴产生运动障碍的不利作用中分出有利于抗-帕金森病的作用。

行为和精神疾病常用服用各种抗精神病药物来治疗，这些抗精神病药物又称作“神经抑制药物”；多数是通过阻断多巴胺 D₂ 受体起作用。持续服用抗精神病药物常常造成无意运动的发作，称作“迟发性运动障碍”。

利鲁唑（2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑）现已作为一种潜在的用于减缓神经变性疾病如肌萎缩外侧硬化的进展的药物（Ben Simon 等，新英语医学杂志，330: 585-91(1994)）。另外，在各种试验条件下，该分子已经显示出具有抗惊厥、抗局部缺血和神经保护特性。但是该分子的作用机理和部位仍不清楚。

最近有报道（Palti 等，实验神经学 1. 146 13J-141(1997)）利鲁唑能够减少狒狒的各种异常运动，这些异常运动是由 3-硝基丙酸诱发的，



可作为渐进性纹状体变性的模型，这是亨廷顿疾病的模型。

一方面, 本发明提供了缓解左旋多巴-诱发运动障碍和迟发性运动障碍的药用组合物, 它含有药学上有效量的作为活性成分。

另一方面, 本发明提供了利鲁唑在制备缓解左旋多巴-诱发运动障碍和迟发性运动障碍的药用组合物的用途。

术语“缓解”指得是以无意的异常运动为特征的这两种运动障碍的减少，这些运动障碍能够用例如无意的异常运动标准（AIMS）来测定，这些无意的异常标准将在下文详细说明。

术语“左旋多巴-诱发的运动障碍”指得是这样一种运动障碍，即无意的舞蹈病样运动，例如是在帕金森病患者中由长期服用左旋多巴引起的。

术语“迟发性运动障碍”指得是由长期服用多巴胺能-受体阻断剂型的神经抑制药物、抗神经病药物引起的运动障碍。

术语“利鲁唑”指得是 2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑。

术语“有效量”指得是能使 AIMS 患者病情减轻而没有严重副作用的用量。

对各种具体疾病来说，该活性成分的剂量可以试验测定，它是随各种因素而定的，如患者体重、左旋多巴或者神经抑制药用组合物的服药时间长度、年龄等。一般来说，剂量大约是每天 25 到大约 200mg，优选每天大约 50 到 200mg，更优选为每天大约 50 到大约 100mg。

本发明的药用组合物可以只含有利鲁唑和药学上可接受的载体。

另一方面，也能够把运动障碍诱发剂如神经抑制药物（对迟发性运动障碍来说）或左旋多巴（对左旋多巴诱发的运动障碍来说）与利鲁唑一起包括在一个剂型中。

本发明还涉及一种缓解左旋多巴-诱发的运动障碍或迟发性运动障碍的方法，它包括给需要这种疗法的患者服用治疗有效量的利鲁唑。

按照本发明的方法，可以分别服用利鲁唑，即不同时服用引起运动障碍的药剂（如神经抑制药物或左旋多巴），或者另一方面，通过同时服用两种药剂或者通过把两种药剂形成单一剂型来与运动障碍-引起的药

II. 临床试验

六名伴有严重的左旋多巴-诱发的运动障碍的帕金森病晚期患者参与了一个公开标记的探索试验，从而测定利鲁唑对减弱无意运动的安全性、耐受性和功效。

在临床试验前三个月使患者接受最佳的抗帕金森病药物治疗。试验期六周。开始两周用来累积原始数据。让患者填写运动障碍日记，让他们在日记中标明在清醒的每个小时是否出现无意运动和这些运动的严重程度（轻微/中等程度和严重）。给每名患者在早晨服用半片利鲁唑（25mg）一次，共4天。然后把剂量增加到25mg每天两次，再持续4天（早晨一次和午后一次）。随后再把剂量增加到两片，每片50mg（每天总共100mg），给患者服用三周。在整个试验期间让他们继续填写运动障碍日记。

结果

现已发现利鲁唑的疗法对减弱运动障碍是有效的。平均每天清醒的时间出现运动障碍已下降了大约24%，即从治疗前的 6.92 ± 3.67 小时减少到了治疗期间的 5.26 ± 4.23 小时（ $P < 0.01$ ；成对的t-试验）。平均每天清醒的时间出现严重的运动障碍减少了大约30%，即从治疗前的 2.76 ± 1.77 小时到用利鲁唑治疗期间的 1.94 ± 2.40 小时（ $0.01 < p < 0.05$ ；成对的t-试验）。在患者服用利鲁唑期间，没有出现帕金森病迹象和症状的恶化。同时，也没有降低左旋多巴和其他抗-帕金森病药物的功效并且在整天时间患者都处在“治疗”期。

利鲁唑具有很好的耐受性并且没有任何副作用。这种公开-标示的初步试验表明服用利鲁唑（每天两次50mg）能够减弱帕金森病患者由左旋多巴-诱发的运动障碍并且没有引起帕金森病迹象的恶化，也没有抑制左旋多巴的功效。