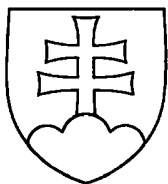


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: **7. 5. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/085 619**
60/087 943
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 5. 1998**
4. 6. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 5. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/07024**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/59563**

(21) Číslo dokumentu:

1627-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/435

A61K 31/425

(71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;**

(72) Pôvodca: **Gomez-Mancilla Baltazar, Portage, MI, US;**

(74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie a kombinácie kabergolínu a pramipexolu**

(57) Anotácia:
Použitie kabergolínu, pramipexolu a kombinácií kabergolínu a pramipexolu na výrobu liečiva na liečbu progresívnej supranukleárnej obrny a multisystémovej atrofie.

SK 1627-2000 A3

Použitie a kombinácie kabergolínu a pramipexolu

Oblasť techniky

Vynález sa týka oblasti ochorení a liečenia porúch centrálnej nervovej sústavy (CNS) so zameraním na liečbu s použitím kabergolínu a pramipexolu.

Doterajší stav techniky

M. Asanuma, H. Hirata, Y. Kondo a N. Ogawa. A case of progressive supranuclear palsy showing marked improvements of frontal hypoperfusion, as well as parkinsonism with amitriptyline. Rinsho-Shinkeigaku 1993 marec, zväzok 33 (3) str. 317-321.

Burn D.J., Sawle G.V., a Brooks D.J. "Differential Diagnosis of parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: Discriminant Analysis of Striatal 18F-dopa PET data." J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994 marec, zväzok 57 (3), str. 278-284.

Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV a kol. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy measured with [11C]-raclopride and positron emission tomography. Ann Neurol 1992; 31:184-192.

Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, a Maraganore DM. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 1995;58:167-173.

Foster NL, Aldrich MS, Bluemlein L, a kol. Failure of cholinergic agonist RS-86 to improve cognition and movement in PSP despite effects on sleep. Neurology 1989;39:257-261.

Ghika J, Tennis M, Hoffman E, a kol. Idoxan treatment in progressive supranuclear palsy. Neurology 1991;41:986-991.

Guttman M, Saeman P. L-Dopa Reverses the Elevated Density of D2 Dopamine Receptors in Parkinson's Diseased Striatum. J Neural Trans 1985; 64:93-103.

Guttman M, Saeman P, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine D2 Receptor Density Remains Constant in Treated Parkinson's Disease. Ann Neurol 1986;19:487-492.

Hauw JJ, Daniel SA, Dickson E, a kol. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). Neurology 1994;44:2015-2019.

Jackson JA, Jankovic J, Ford J. Progressive supranuclear palsy: Clinical features and responsa to treatment in 16 patients. *Ann Neurol* 1983;13:273-278.

Litvan I, Chasa TN. Traditional and experimental therapeutic approaches. In: *Progressive Supranuclear Palsy: Clinical and resaarch approaches*. Ed. Litvan I and Agid Y. Oxford, New York 1992, str. 254-269.

Litvan I, Blesa R, Clark K, a kol. Pharmacological evaluation of the cholinergic system in pregressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1994;36:55-61.

Maruyama T, Tamaru F, Yamagisawa N, A Casa of Pregressive Supranuclear Palsy Dramatically Improved with L-threo-3,4-dihydroxyphenylsarine (L-DOPS). *Rinso-Shinkeigaku* 1992 June, Vol:32(6), str. 606-611.

Mierau J, Schingnitz G. Biochemical and pharmacological studies on pramipexole a potent and salective dopamine D2 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1992;215:161-170.

Neiforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug responsa in 87 patients with pregressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharm* 1993;16:338-346.

Neophytides A, Lieberman AN, Goldstein M, a kol. The usa of lisuride, a potent dopamine and serotonin agonist, in the treatment of pregressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982;45:261-263.

Pascual J, Berciano J, Grijalba B, a kol. Dopamine D1 and D2 receptros in pregressive supranuclear palsy: An autoradiographic study. *Ann Neurol* 1992;332-703-707.

Peirot L, Desnos C, Blin J, a kol. D1 and D2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and pregressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 1988;86:291-306

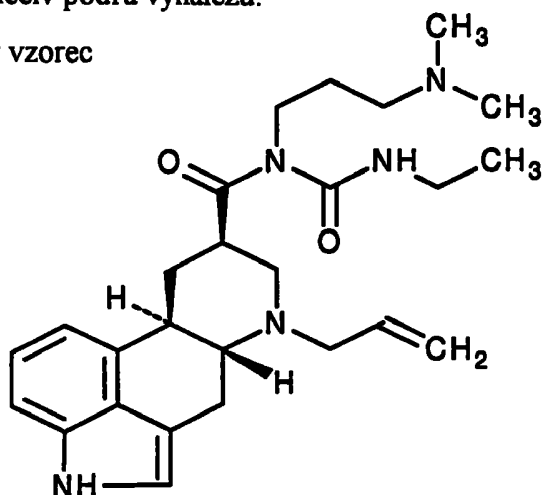
Williams AC, Nutt J, Lake CR a kol. Actions of bromocriptine in the Shy-Drager and Steele-Richardson-Olszewski syndromes. V: K. Fuxe, D.B. Calne, vydavatelja. *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*. Oxford: Pergamon Press 1979, str. 271-283.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka nových použití a liečby s použitím kabergolínu, pramipexolu a nových kombinácií kabergolín – pramipexol. Vynález opisuje použitie kabergolínu a pramipexolu na liečbu PSP a MSA. Ďalej vynález opisuje kombinovanú liečbu kabergolínom a pramipexolom, ktoré sú aplikované, buď súčasne alebo striedavo, pacientom, u ktorých je potrebné liečiť rôzne ochorenia centrálnej nervovej sústavy a hlavne Parkinsonovu chorobu (PCH), ale tiež progresívnu supranukleárnú obrnu (PSP) a multisystémovú atrofiu (MSA).

Kabergolín je všeobecný názov pre aktívnu zložku tabliet DOSTINEX® predávaných v USA na liečbu hyperprelaktinemických ochorení a CABASAR® predávaného v Európe na liečbu Parkinsonovej choroby. Syntéza a použitie kabergolínu je opísaná v patente USA 4 526 892, ktorý je týmto odkazom zaradený do opisu. Chemický názov zlúčeniny je 1[(6-allylergolin-8β-yl)-karbonyl]-1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylmočovina. Kabergolín a jeho farmaceutické soli sú najvýhodnejšie ako jedna z častí kombinácie liečiv podľa vynálezu, ale všetky zlúčeniny opísané v USA patente č. 4 526 892 môžu tiež byť považované za použiteľné liečivá spadajúce do iných tried liečiv podľa vynálezu.

Kabergolín má nasledujúci štruktúrny vzorec



Môžu byť použité obvyklé farmaceutické prípravky kabergolínu napríklad založené na inertnom farmaceutickom nosiči a účinnej dávke aktívnej látky; napríklad nepotiahnuté alebo potiahnuté tablety, tobolky, prášky, roztoky, suspenzie, emulzie, sirupy a čapíky, atď. Výhodné sú tablety.

CABASAR® je predávaný firmou Pharmacia & Upjohn Inc., čo je významná farmaceutická firma. Priložený návod opisujúci CABASAR®, jeho farmakokinetiku, indikačnú skupinu – pacientov s Parkinsonovou chorobou, klinické štúdie, indikácie a použitia, kontraindikácie a varovanie poskytuje Pharmacia & Upjohn Inc. Táto príloha k baleniu a jeho opis sú týmto zaradené do opisu.

Reakcie na dávku, čo sa týka účinnosti i vedľajších účinkov, závisí hlavne na individuálnej citlivosti jedinca. Optimalizácia dávky bola realizovaná pomocou pomalej východiskovej dávkovacej titrácie od východiskových dávok 0,5 mg (pacienti „de novo“) do 1 mg (pacienti dostávajúci iné agonisti dopamínu). U pacientov už užívajúcich levodopa sa postupovalo tak, že sa postupne znižovala dávka levodopa a súčasne sa zvyšovala dávka CABASARu tak dlho, až bola stanovená optimálna rovnováha. So zreteľom na dlhotrvajúcu

kinetiku kabergolínu sa denná dávka upravovala v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch prírastkom 0,5 až 1 mg, až bola nájdená optimálna hodnota.

Doporučovaná terapeutická dávka je 2 až 4 mg denne ako monoterapia u novo diagnostifikovaných pacientov a 2 až 6 mg denne ako pomocná terapia u pacientov, ktorí užívajú levodopa/karbidopa. CABASAR sa podáva v jednej dennej dávke. Maximálne dávky vyššie než 6 mg denne až do 20 mg denne boli podávané malej časti pacientov, ktorí boli vystavení pôsobeniu liečiva v priebehu štúdií, ktoré prebiehali pred registráciou patentu.

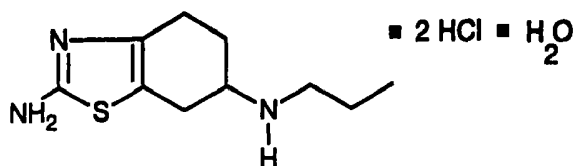
Za určitých podmienok a u vhodných pacientov sa postupuje tak, že počiatočná dávka kabergolínu je podávaná pacientovi v dávke 0,5 až 1 mg na pacienta na deň a je postupne zvyšovaná v týždňových intervaloch na terapeutickú dávku 2, 4, 6, 8 alebo 10 mg na pacienta na deň.

Bezpečnosť a účinnosť neboli skúmané u detí.

Presné dávkovanie závisí na takých faktoroch ako je vývoj chorôb, hmotnosť a vek pacienta, či a v akom rozsahu užíva iné liečivá ako napríklad L-Dopa alebo levodopa a iných faktoroch, ktoré sa bežne zisťujú pred určením dávky nejakého lieku na centrálnu nervovú sústavu pacientovi.

Monohydrát pramipexoldihydrochloridu (pramipexol) je všeobecný názov pre aktívnu zložku Mirapex®. Táto zlúčenina je tiež známa pod chemickým názvom monohydrát 2-amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazoldihydrochloridu a monohydrát (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-2,6-benzotiazoldihydrochloridu. Zlúčenina a jej štruktúrne príbuzné analógy sú nárokované v USA patente č. 4 886 812, ktorý je sem týmto odkazom zaradený do opisu. Pramipexol, farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli, vrátane dihydrochloridu sú s výhodou súčasťou kombinácie liečiv podľa vynálezu, ale všetky zlúčeniny opísané v patente USA č. 4 886 812 by mali byť tiež považované za použiteľné liečivá spadajúce do iných tried liečiv podľa vynálezu.

Pramipexol má nasledujúci štruktúrny vzorec:



Môžu byť použité obvyklé farmaceutické prípravky pramipexolu skladajúce sa z inertného farmaceutického nosiča a účinnej dávky aktívnej zložky, napríklad sú to

nepotiahnuté alebo potiahnuté tablety, tobolky, prášky, roztoky, suspenzie, emulzie, sirupy a čapíky, atď., s výhodou tabliet.

Mirapex® (pramipexol) je predávaný firmou Pharmacia & Upjohn Inc., čo je významná farmaceutická firma. Mirapex® bol schválený U.S. Food and Drug Administration (F.D.A.) a návod v balení opisujúci Mirapex®, jeho farmaceutické účinky, indikačnú skupinu – pacientov s Parkinsonovou chorobou, klinické štúdie, indikácie a použitia, kontraindikácie a varovanie poskytuje Pharmacia & Upjohn Inc. Tento návod v balíčku a jeho opis sú týmto odkazom zaradené do tejto prihlášky.

Výhodné dávkovanie pramipoxolu pri použití podľa vynálezu v kombinácii alebo pri súčasnom používaní s kabergolínom je rovnaké ako dávkovanie, ktoré je opísané na skôr uvedenom návode v balíčku. Dávkovanie by malo začať na subterapeutickej úrovni, aby sa zabránilo nežiadúcej reakcii organizmu a ortostatickej hypotenzii. Mirapex® by mal byť titrovaný postupne u všetkých pacientov s normálnou funkciou ľadvín od počiatočnej hodnoty 0,375 mg/deň v troch dávkach denne a hodnota by nemala byť zvyšovaná častejšie ako každý 5 až 7 deň. Opis vzrastajúceho dávkovania je uvedený v návode v balíčku. Udržovacia liečba môže byť účinná v širokom rozmedzí dávkovania, ale je doporučované rozmedzie 1,5 až 4,5 mg/deň podávaných v rovnomerne rozdelených dávkach trikrát denne. Účinné rozmedzie dávky môže byť od 0,1 do 10 mg/deň/pacient, s výhodou 2 až 8 mg/deň/pacient a výhodnejšie medzi 2 a 5 mg/deň/pacienta.

Za určitých okolností a u vhodných pacientov je pacientovi podávaná dávka pramipexolu 0,5 až 1,0 alebo s výhodou 0,375 mg/deň/pacient a je zvyšovaná každých 5 až 7 dní na terapeutické dávkovanie 3, 4, 5, 6 alebo 7 mg/deň/pacient/.

Dávkovanie by malo narastať postupne. Za predpokladu, že sa u pacientov neprejaví vedľajšie účinky, malo by byť dávkovanie titrované, aby bol dosiahnutý maximálny terapeutický účinok.

Presné dávkovanie je závislé na vyhodnotení fyzických ukazovateľov pacienta ako sú vývojové štádium ochorenia, hmotnosť a vek pacienta, či a do akej miery užíva iné lieky ako napríklad L-Dopa alebo levodopa a iných faktoroch, ktoré sa bežne zisťujú pred určením dávky lieku na centrálnu nervovú sústavu pacientovi.

Z jedného hľadiska sa vynález týka kombinácie liečiv vhodných na liečbu rôznych ochorení centrálnej nervovej sústavy a čiastočne vhodných i na liečbu Parkinsonovej choroby (PCH). Dve kombinované liečiva sú kabergolín a/alebo jeho deriváty a pramipexol a/alebo jeho deriváty

Sprevádzajúca alebo súbežná liečba podľa vynálezu vyžaduje, aby boli ako kabergolín tak pramipexol podávané pacientovi trpiacemu chorobami CNS. Dávkovanie by malo byť približne rovnaké ako bolo uvedené predtým pre každé liečivo a každé liečivo by malo byť podávané zvlášť. Liečivá môžu byť podávané v oddelenej alebo kombinovanej forme (jednotlivá tableta alebo tobolka), môžu byť podávané tak, že je jedno z oboch liečiv podávané v intervale 24 hodín alebo sa môže podávanie liečiv striedať každých 24 hodín. Liečivá môžu byť podávané zároveň s alebo bez podávania levodopa. Levodopa môže byť podávaná v dávkach približne 800 mg/deň, ale zníženie dávok levodopa musí byť uvážené. Tu opisované dávkovanie nie je zamýšľané ako návod na použitie v praxi, ale skôr iba ako opis vynálezu. Musí byť zachovaná patričná opatrnosť a žiadne liečivo na CNS nesmie byť podávané bez vedenia a dozoru lekára.

Súbežná liečba je obzvlášť účinná pri liečbe pacientov s rozvinutými formami PCH, ale je tiež účinná pri liečbe ľahších foriem chorôb.

Takto opisovaná liečba poskytuje zvláštne výhody pacientom. Po prvé, systém liečby týmito liečivami má vplyv na celý nervový systém pacienta trpiaceho PCH vrátane presynaptických a postsynaptických buniek. Kabergolín je s výhodou D2 agonistom a pramipexol je s výhodou D3 agonistom. Podávanie oboch liečiv pacientovi súčasne prináša pacientovi prekvapujúcu a neočakávanú úľavu od príznakov Parkinsonovej choroby. Tu uvedená pramipexolom zapríčinená úľava je presynaptická účinná ochrana a súčasná liečba kabergolínom poskytuje postsynaptický účinok a pôsobí ako prostriedok, ktorý zvyšuje alebo nahradzuje dopamín.

V inom uskutočnení vynálezu je pramipexol podávaný pacientovi pred podaním kabergolínu. Pacient začína užívaním pramipexolu a neskôr, pokiaľ si to účinok vynúti, je pacient liečený tiež kabergolínom. Iný variant je, že pacient môže začať užívať pramipexol a tiež veľmi nízku dávku kabergolínu, ktorý je pre organizmus horšie prijateľný než pramipexol. Kabergolín môže byť titrovaný za účelom dosiahnutia optimálneho dávkovania potom, čo sa ustálil priaznivý účinok pramipexolu.

Kombinácia liečiv a dávkovania môže byť s výhodou kombinácie až 18 mg kabergolínu a až 8 mg pramipexolu. Výhodnejšie by bolo až 12 mg kabergolínu a až 8 mg pramipexolu. V závislosti na pacientovi a po titrovaní z nízkej dávky môže byť najvýhodnejšie podávať pacientovi až 8 mg kabergolínu a až 5 mg pramipexolu s alebo bez levodopa.

L-Dopa alebo levodopa môže tiež byť podávaná v spojení s podávaním kombinácie kabergolínu a pramipexolu.

Má sa za to, že vynález bol týmto dostatočne opísaný. Nasledujúce príklady sú uvedené iba pre ilustráciu a nemajú byť obmedzením vynálezu v žiadnom smere.

Štyrom pacientom s rozvinutou Parkinsonovou chorobou bola podávaná kombinácia až 12 mg kabergolínu, až 5 mg pramipexolu a nízka dávka 300 mg L-Dopa alebo levodopa. Vo všetkých prípadoch došlo k významnému zlepšeniu symptómov.

Druhé hľadisko vynálezu je zistenie, že buď kabergolín, alebo pramipexol, alebo ich kombinácie môžu byť použité na liečbu pacientov so symptómami dvoch ochorení, ktoré nebývajú obvykle liečené D2 agonistom. Tieto ochorenia sú progresívna supranukleárna obrna (PSP) a multisystémová atrofia (MSA).

PSP je neurodegeneratívna choroba neznámej etiológie prvýkrát opísaná v roku 1964 Steele, Richardson a Olszewski J, Arch. Neurol. 1964; 10:333-359. PSP je tiež známa ako syndróm Steele-Richardson-Olszewski. Vid'. Manyo Y., „Steele-Richardson-Olszewski syndrom” Nippon-Rinsho november 1993, zväzok 51 (11), str. 2962-2967. Syndróm väčšinou začína u sedemdesiatnikoch a je opisovaný posturálnou nestabilitou, zrakovou obrnou, mentálnymi zmenami a znakmi parkinsonizmu, ako je bradykinéza a strnulosť. Syndróm má rýchly a závažný priebeh.

PSP je veľmi progresívna neurodegeneratívna choroba opisovaná posturálnou nestabilitou, strnulosťou, bradykinézou, bulbárnou dysfunkciou a stratou kontroly nad voľnými pohybmi očí. Spôsobuje progresívnu invaliditu a smrť obvykle do šiestich rokov od diagnózy. PSP má mnoho bodov spoločných s Parkinsonovou chorobou, s ktorou býva často zamieňaná. Odhaduje sa, že PSP postupuje oveľa rýchlejšie ako Parkinsonova choroba. Dĺžka života pacientov s Parkinsonovou chorobou bola odhadnutá na 15 až 20 rokov od zistenia diagnózy. Dĺžka života PSP pacientov bola odhadnutá na menej ako šesť rokov. PSP pacienti majú poškodených niekoľko systémov (dopamín, 5-HT, Ach) a postup degenerácie neurónov je neznámy. Pacienti postihnutí Parkinsonovou chorobou majú postihnutý hlavne dopaminový systém, avšak systémy 5-HT a Ach sú poškodené menej. Na rozdiel od Parkinsonovej choroby dobrá liečebná metóda pre PSP v súčasnej dobe chýba.

PSP je spojená s neuropatologickými zmenami v substancii masy šedej hmoty mozgovej, caudatu, putamenu, bledá guľa, subtalamického jadra, rovnako ako vo veľkom množstve jadier mozgového kmeňa (Hauw a kol. 1994). Posmrtné neurochemické analýzy ukázali určité zmeny v PSP odlišné od zmien nájdených pri analýze vzoriek od pacientov postihnutých Parkinsonovou chorobou. (Kish a kol. 1985). Vyčerpanie striatálneho dopamínu je vážne a dosahuje podobné hodnoty ako u pacientov s Parkinsonovou chorobou. To je

pravdepodobne príčinou symptómov Parkinsonovej choroby, ktoré väčšina pacientov hlási. Pacienti s PSP však nevykazujú oblastné zmeny vo vyčerpaní dopamínu pozorované u pacientov s Parkinsonovou chorobou. U pacientov s PSP dochádza k závažnému vyčerpaniu dopamínu v caudate nucleus a putamene, zatiaľ čo u pacientov s PCH má putamen veľké zníženie. Sérotonín nie je znížený v prúžkovanom telese pacientov s PSP, ale je redukovaný približne na 50 % u pacientov s PCH. Znamky striatálnych cholinergných neurónov sú znížené u pacientov s PSP kvôli strate cholinergných buniek, ale to nie je prípad pacientov s PCH. Toto môže vysvetľovať zmeny kognitivity u pacientov. Úrovne striatálneho noradrenalínu nie sú u pacientov s PSP zmenené.

Receptory dopamínu boli študované v posmrtných vzorcoch mozgu pacientov s PCH a PSP (Pierot a kol. 1988) a *in vivo* pomocou PET a SPECT. D-2 receptory dopamínu sú zvýšené u neliečených PCH pacientov podľa homogenát radioreceptorových skúšok (Guttman a Saeman, 1985). Táto precitlivosť môže byť zmenená liečbou (Guttman a kol. 1986). *In vivo* obrazové štúdie potvrdili tieto zistenia (Brooks a kol. 1992). Avšak u pacientov s PSP je zníženie vo väzbe receptorov v porovnaní s kontrolou. Veľkosť zníženia je premenná – zmena 15 až 50% (Pascual a kol. 1990). PE štúdie s raklopridom (Brooks a kol., 1992) potvrdili zníženú väzbu v prúžkovanom telese. Tieto zmeny v obrazových štúdiách nie sú špecifické pre PSP, zatiaľ čo iné formy sekundárneho Parkinsonizmu majú podobné nálezy vrátane multisystémovej atrofie. Receptory D-1 dopamínu nie sú znížené, ako bolo zistené pri posmrtných štúdiách vzoriek pacientov s PSP (Pascual a kol. 1992). Uvažovalo sa, že zníženie D-2 receptorov môže čiastočne spôsobovať terapeutické zlyhanie terapie zámeny dopamínu. Pretože zníženie pozorované v niektorých štúdiách je minimálne, nie je jasné, aký tento účinok je.

Napriek tomu, že PSP je jednou z najobvyklejších foriem parkinsonizmu, bolo obtiažne určiť terapiu pomocou formalizovaných pokusov za týchto podmienok. Litvan a Chasa prešli všetky publikované správy o PSP a zhrnuli výsledky (Litvan a Chasa, 1992). Uviedli, že z literatúry je obtiažne vyvodiť závery, pretože neobsahuje dostatok riadených klinických pokusov. Medzi rokmi 1965 a 1990 boli v literatúre uvedené správy o 381 pacientoch. Golbe spätne prešiel záznamy o terapii 83 pacientov s PSP a vyvodil záver, že L-dopa terapia bola najúčinnnejším spôsobom liečby (Nieforth a Golbe, 1993). Dávkovanie sa pohybovalo v rozsahu 750 až 1500 mg denne a pomer odpovedí bol 54 % pacientov vykazujúcich mierne zlepšenie na základe klinického účinku a u 44 % pacientov sa neprejavil žiadny účinok. Odpoveď na liečbu bola rôzna a mnoho autorov uvádza, že pokiaľ sa u pacientov odpoveď vyskytne, nie je

to odpoveď výrazná a je obvykle prechodná. Väčšina pacientov užívala kombinované liečivá obsahujúce L-dopa, napríklad Sinemet alebo Prelopa a titrované vo vyšších dávkach v porovnaní s PCH pacientmi. Pretože odpoveď na L-dopa nie je presvedčivá, niektoré postupy pre diagnostickú klasifikáciu PSP používajú nedostatok odpovedi na L-dopa ako časť kritéria pre stanovenie diagnózy (Collins a kol., 1995). Najobvyklejšie vedľajšie účinky, ktoré boli zaznamenané, sú rozvoj halucinácií (Litvan a Chasa 1992). Je zaujímavé si povšimnúť, že neboli zaznamenané dyskinézie spôsobené L-dopa. Na liečbu malého počtu pacientov boli použité agonisti dopamínu. (Litvan a Chasa, 1992). Bromokriptín bol skúmaný v dvojitom slepom pokuse, v kontrolovanej klinickej skupine deviatich pacientov (Williams a kol., 1979). Tieto štúdie nepreukázali žiadne významné zvýšenie u 6/9 subjektov v dávkach až 90 mg/deň. Zostávajúci 3 mali mierne zlepšenie symptómov Parkinsonovej choroby. V ďalších štúdiách zodpovedalo zlepšeniu príznakov Parkinsonovej choroby približne 25 % subjektov. U PCH nebola bromokriptínová monoterapia úspešná u väčšiny pacientov. U malého množstva pacientov bol tiež použitý pergolín. V skúmanej skupine 2/3 subjektov vykazovali mierne zlepšenie Parkinsonovej choroby (Jackson a kol.). Môže to byť spôsobené tým, že toto liečivo má vyšší účinok v porovnaní s účinkom bromokriptínu a jeho agonistov na D-1 receptory. U malého počtu pacientov s PSP bola testovaná liečba lisuridom. Neophytides zistil, že pri kontrolnom pokuse, 7 subjektov nevykazovalo žiadne významné výsledky a dvaja pacienti vykazovali mierne zlepšenie (Neophytides a kol. 1982).

V pokuse zvýšiť cholinergnú neurotransmisiu boli použité cholinergní agonisti na liečbu subjektov s PSP. Foster nezistil žiadne spolu súvisiace zmeny motoriky a kognitIVITY v skupine 10 pacientov pri dvojitej slepej prekríženej štúdii s RS-86, ktorý je pomerne neselektívny M1 a M2 agonista (Foster a kol., 1989). Litvan použil fyzostigmin na malý počet PSP pacientov v dvojitej slepej prekríženej štúdii. Pacienti nevykazovali žiadne zlepšenie parkinsonových, extraokulárnych alebo pseudobulbárnych symptómov (Litvan a kol., 1994). Idazoxan je experimentálny alfaadrenergický antagonist. Bol použitý v dvojtyždňovom otvorenom pokuse v dávke 120 mg/deň u dvoch pacientov (Ghika a kol., 1991). Bolo tu pozorované okrajové zlepšenie pohybujúce sa od 12 % do 34 % u týchto subjektov, ale bežne sa prejavili tiež sympatické vedľajšie účinky.

Úroveň dávkovania kabergolínu na liečbu buď chorôb PSP, alebo MSA je rovnaká ako úroveň dávkovania uvedená najskôr na liečbu Parkinsonovej choroby.

Multisystemická atrofia alebo MSA. Opis MSA je uvedený v Burn D.J., Sawle G.V. a Brooks D. J. „Differential Diagnosis of parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and

Steele-Richardson-Olszewski syndrome: Discriminant Analysis of Striatal 18F-dopa PET data." J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994 marec zväzok 57 (3), str. 278-284, ktoré sú týmto odkazom zaradené do opisu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie kabergolínu a/alebo pramipexolu alebo ich farmaceutických solí na výrobu liečiva na liečenie porúch centrálnej nervovej sústavy.
2. Použitie kabergolínu a/alebo pramipexolu alebo ich farmaceutických solí podľa nároku 1, na liečenie Parkinsonovej choroby.
3. Použitie podľa nároku 2, kde počiatočná dávka kabergolínu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň pričom sa zvyšuje v týždenných intervaloch na terapeutickú dávku 2, 4, 6, 8 alebo 10 mg/pacient/deň a kde počiatočná dávka pramipexolu je 0,375 mg/pacient/deň, pričom sa zvyšuje každých 5 až 7 dní na terapeutickú dávku 3, 4, 5, 6 alebo 7 mg/pacient/deň.
4. Použitie podľa nároku 3, kde počiatočná dávka kabergolínu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň, pričom sa v týždenných intervaloch zvyšuje na terapeutickú dávku 4 alebo 6 mg/pacient/deň a pramipexol sa zvyšuje týždenne na terapeutickú dávku 5 alebo 6 mg/pacient/deň.
5. Použitie podľa nároku 4, kde terapeutická dávka kabergolínu je 6 mg/pacient/deň a terapeutická dávka pramipexolu je 5 mg/pacient/deň.
6. Použitie kabergolínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli podľa nároku 1 na liečenie progresívnej supranukleárnej obrny.
7. Použitie podľa nároku 6, kde počiatočná dávka kabergolínu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň, pričom sa v týždenných intervaloch zvyšuje na terapeutickú dávku 2, 4, alebo 6 mg/pacient/deň.
8. Použitie podľa nároku 6, kde terapeutická dávka kabergolínu je 6 mg/pacient/deň.
9. Použitie kabergolínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli podľa nároku 1 na liečenie multisystémovej atrofie.
10. Použitie podľa nároku 9, kde počiatočná dávka kabergolínu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň, pričom sa v týždenných intervaloch zvyšuje na terapeutickú dávku 2, 4, 6 alebo 8 mg/pacient/deň.
11. Použitie podľa nároku 10, kde dávka kabergolínu je 4 až 6 mg/deň.
12. Použitie pramipexolu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli podľa nároku 1 na liečenie progresívnej supranukleárnej obrny.

13. Použitie podľa nároku 12, kde počiatočná dávka pramipexolu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň, pričom sa zvyšuje v týždenných intervaloch na terapeutickú dávku 3, 4, 5 alebo 6 mg/pacient/deň.
14. Použitie podľa nároku 13, kde počiatočná dávka pramipexolu je 0,375 mg/pacient/deň a terapeutická dávka je 5 mg/pacient/deň.
15. Použitie pramipexolu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli podľa nároku 1 na liečenie multisystémovej atrofie.
16. Použitie podľa nároku 15, kde počiatočná dávka pramipexolu je 0,5 až 1 mg/pacient/deň, pričom sa zvyšuje v týždenných intervaloch na terapeutickú dávku 3, 4, 5 alebo 6 mg/pacient/deň.
17. Použitie podľa nároku 16, kde terapeutická dávka je 5 mg/deň.
18. Použitie samotného kabergolínu a/alebo kabergolínu v kombinácii s pramipexolom alebo použitie pramipexolu samotného alebo ich farmakologicky prijateľných solí na výrobu liečiva na použitie pri liečení Parkinsonovej choroby.
19. Použitie samotného kabergolínu a/alebo kabergolínu v kombinácii s pramipexolom alebo použitie pramipexolu samotného alebo ich farmakologicky prijateľných solí na výrobu liečiva na použitie pri liečbe multisystémovej atrofie.
20. Použitie samotného kabergolínu a/alebo kabergolínu v kombinácii s pramipexolom alebo použitie pramipexolu samotného alebo ich farmakologicky prijateľných solí na výrobu liečiva na použitie pri liečbe progresívnej supranukleárnej obrny.
21. Farmaceutická kompozícia obsahujúca kabergolín samotný a/alebo kabergolín v kombinácii s pramipexolom alebo pramipexol samotný alebo ich farmakologicky prijateľné soli na použitie pri liečbe Parkinsonovej choroby a/alebo multisystémovej atrofie a/alebo progresívnej supranukleárnej obrny.