

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.05.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.05.1998 04.06.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/085619 1998/087943**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/07024**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/59563**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4199

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/48
A 61 K 31/425
A 61 P 25/04
A 61 P 25/16
A 61 P 25/28

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

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

(74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Použití kabergolinu a/nebo pramipexolu

(57) Anotace:

Řešení se týká nových použití a způsobů léčby s použitím kabergolinu, pramipexolu a nových kombinací kabergolin - pramipexol k léčbě pacientů. Řešení popisuje použití kabergolinu nebo pramipexolu pro léčbu PSP a MSA. Je popsáno použití kabergolinu a pramipexolu pro léčbu PSP a MSA. Dále řešení popisuje kombinovanou léčbu kabergolinem a pramipexolem, které jsou aplikovány současně pacientům, u kterých je zapotřebí léčit různé nemoci centrální nervové soustavy a zejména Parkinsonovu nemoc (PN), ale také PSP a MSA.

Použití kabergolinu a/nebo pramipexolu

Oblast techniky

Vynález se týká oblasti nemoci a léčení poruch centrální nervové soustavy (CNS) se zaměřením na léčbu s použitím kabergolinu a/nebo pramipexolu.

Dosavadní 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 březen, svazek 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 březen, svazek 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.

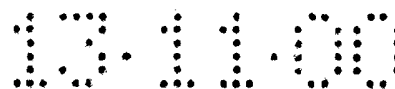
Foster NL, Aldrich MS, Bluemlein L, a kol. Failure of cholinergic agonist RS-86 to improve cognition and movement in PSP despite effects on sleep. Neurology 1989;39:257-261.

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

Guttman M, Seeman 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, Seeman 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 SE, 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 response to treatment in 16 patients. *Ann Neurol* 1983;13:273-278.

Litvan I, Chase TN. Traditional and experimental therapeutic approaches. In: *Progressive Supranuclear Palsy: Clinical and research 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 progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1994;36:55-61.

Maruyama T, Tamaru F, Yamagisawa N, A Case of Progressive Supranuclear Palsy Dramatically Improved with L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (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 selective dopamine D2 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1992;215:161-170.

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

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

Pascual J, Berciano J, Grijalba B, a kol. Dopamine D1 and D2 receptors in progressive supranuclear palsy: An autoradiographic study. *Ann Neurol* 1992;33:703-707.

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

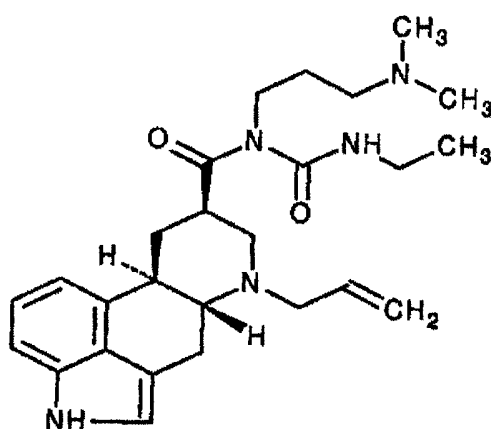
Williams AC, Nutt J, Lake CR a kol. Actions of bromocriptine in the Shy-Drager and Steele-Richardson-Olszewski syndromes. V: K. Fuxe, D.B. Calne, vydavatelé. *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*. Oxford: Pergamon Press 1979, str. 271-283.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových použití a léčby s použitím kabergolinu, pramipexolu a nových kombinací kabergolin – pramipexol. Vynález popisuje použití kabergolinu a pramipexolu pro léčbu PSP a MSA. Dále vynález popisuje kombinovanou léčbu kabergolinem a pramipexolem, které jsou aplikovány buď současně nebo střídavě pacientům, u kterých je zapotřebí léčit různé nemoci centrální nervové soustavy a zejména Parkinsonovu nemoc (PN), ale také progresivní supranukleární obrnu (PSP) a multisystémovou atrofii (MSA).

Kabergolin je obecný název pro aktivní složku tablet DOSTINEX® prodáváných v USA pro léčbu hyperprolaktinemických nemocí a CABASER® prodáváného v Evropě pro léčbu Parkinsonovy nemoci. Syntéza a použití kabergolinu je popsána a nárokována v patentu US 4 526 892, který je tímto odkazem zařazen do popisu. Chemický název sloučeniny je 1[(6-allylergolin-8β-yl)-karbonyl]-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-etylmočovina. Kabergolin a jeho farmaceutické soli jsou nejvýhodnější jako jedna z částí kombinace léčiv podle vynálezu, ale všechny sloučeniny popsané v US 4 526 892 mohou také být považovány za použitelná léčiva spadající do jiných tříd léčiv podle vynálezu.

Kabergolin má následující strukturální vzorec:



Mohou být použity obvyklé farmaceutické přípravky kabergolinu například založené na inertním farmaceutickém nosiči a účinné dávce aktivní látky; například nepotažené nebo potažené tablety, tobolky, pastilky, prášky, roztoky, suspenze, emulze, sirupy a čípky, atd. Výhodné jsou tablety.

CABASER® je prodáván firmou Pharmacia & Upjohn Inc., což je významná farmaceutická firma. Přiložený návod popisující CABASER®, jeho farmakokinetiku, indikační skupinu – pacienti s Parkinsonovou nemocí, klinické studie, indikace a použití, kontraindikace a varování poskytuje Pharmacia & Upjohn Inc. Tato příloha u balíčku a jeho popis jsou tímto zařazeny do popisu.

Reakce na dávku, co se týče účinnosti i vedlejších účinků, závisí hlavně na individuální citlivosti jedince. Optimalizace dávky byla prováděna pomocí pomalé výchozí dávkové titrace od výchozích dávek 0,5 mg (pacienti „de novo“) do 1 mg (pacienti dostávající jiné agonisty dopaminu). U pacientů již užívajících levodopu se postupovalo tak, že se postupně snižovala

dávka levodopy a současně se zvyšovala dávka CABASERu tak dlouho, až byla stanovena optimální rovnováha. Se zřetelem na dlouhotrvající kinetiku kabergolinu se denní dávka upravovala v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech přírůstkem 0,5 až 1 mg, až byla nalezena optimální hodnota.

Doporučovaná terapeutická dávka je 2 až 4 mg denně jako monoterapie u nově diagnostikovaných pacientů a 2 až 6 mg denně jako pomocná terapie u pacientů, kteří užívají levodopu/karbidopu. CABASER se podává v jedné denní dávce. Maximální dávky vyšší než 6 mg denně až do 20 mg denně byly podávány malé části pacientů, kteří byli vystaveni působení léčiva v průběhu studií, které probíhaly před registrací patentu.

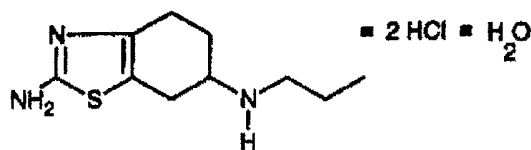
Za určitých podmínek a u vhodných pacientů se postupuje tak, že počáteční dávka kabergolinu je podávána pacientovi v dávce 0,5 až 1 mg na pacienta na den a je postupně zvyšována v týdenních intervalech na terapeutickou dávku 2, 4, 6, 8 nebo 10 mg na pacienta na den.

Bezpečnost a účinnost nebyly zkoumány u dětí.

Přesné dávkování závisí na takových faktorech jako je vývoj nemoci, váha a věk pacienta, zda a v jakém rozsahu užívá jiná léčiva jako například L-Dopu nebo levodopu a jiných faktorech, které se běžně zjišťují před určením dávky nějakého léku na centrální nervovou soustavu pacientovi.

Monohydrát pramipexoldihydrochloridu (pramipexol) je obecný název pro aktivní složku Mirapex®. Tato sloučenina je také známá pod chemickým názvem 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. Sloučenina a její strukturně příbuzné analogy jsou nárokovány v U.S. 4 886 812, který je zde tímto odkazem zařazen do popisu. Pramipexol, farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, včetně dihydrochloridu jsou s výhodou součástí kombinace léčiv podle vynálezu, ale všechny sloučeniny popsané v patentu U.S. 4 886 812 by měly být také považovány za použitelná léčiva spadající do jiných tříd léčiv podle vynálezu.

Pramipexol má následující strukturní vzorec:





Mohou být použity obvyklé farmaceutické přípravky pramipexolu sestávající z inertního farmaceutického nosiče a účinné dávky aktivní složky, například jsou to nepotažené nebo potažené tablety, tobolky, pastilky, prášky, roztoky, suspenze, emulze, sirupy a čípky, atd., s výhodou tablety.

Mirapex® (pramipexol) je prodáván firmou Pharmacia & Upjohn Inc., což je významná farmaceutická firma. Mirapex® byl schválen U.S. Food and Drug Administration (F.D.A.) a návod v balíčku popisující Mirapex®, jeho farmaceutické účinky, indikační skupinu – pacienty s Parkinsonovou nemocí, klinické studie, indikace a použití, kontraindikace a varování poskytuje Pharmacia & Upjohn Inc. Tento návod v balíčku a jeho popis jsou tímto odkazem zařazeny do této přihlášky.

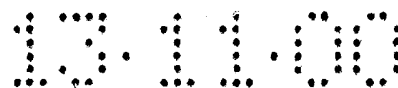
Výhodné dávkování pramipexolu při použití podle vynálezu v kombinaci nebo při současném používání s kabergolinem je stejné jako dávkování, které je popsáno na dříve uvedeném návodu v balíčku. Dávkování by mělo začít na subterapeutické úrovni, aby se zabránilo nežádoucí reakci organismu a ortostatické hypotenzi. Mirapex® by měl být titrován postupně u všech pacientů s normální funkcí ledvin od počáteční hodnoty 0,375 mg/den ve třech dávkách denně a hodnota by neměla být zvyšována častěji než každý 5 až 7 den. Popis vzrůstajícího dávkování je uveden na návodu v balíčku. Udržovací léčba může být účinná v širokém rozmezí dávkování, ale je doporučováno rozmezí 1,5 až 4,5 mg/den podávaných v rovnoměrně rozdělených dávkách třikrát denně. Účinné rozmezí dávky může být od 0,1 do 10 mg/den/pacient, s výhodou 2 až 8 mg/den/pacient a výhodněji mezi 2 a 5 mg/den/pacienta.

Za určitých okolností a u vhodných pacientů je pacientovi podávána dávka pramipexolu 0,5 až 1,0 nebo s výhodou 0,375 mg/den/pacient a je zvyšována každých 5 až 7 dní na terapeutické dávkování 3, 4, 5, 6 nebo 7 mg/den/pacient/.

Dávkování by mělo narůstat postupně. Za předpokladu, že se u pacientů neprojeví vedlejší účinky, mělo by být dávkování titrováno, aby bylo dosaženo maximálního terapeutického účinku.

Přesné dávkování je závislé na vyhodnocení fyzických ukazatelů pacienta jako jsou vývojové stádium nemoci, váha a věk pacienta, zda a do jaké míry užívá jiné léky jako například L-Dopu nebo levodopu a jiných faktorech, které se běžně zjišťují před určením dávky léku na centrální nervovou soustavu pacientovi.

Z jednoho hlediska se vynález týká kombinace léčiv vhodných k léčbě různých nemocí centrální nervové soustavy a částečně vhodných i k léčbě Parkinsonovy nemoci (PN). Dvě kombinovaná léčiva jsou kabergolin a/nebo jeho deriváty a pramipexol a/nebo jeho deriváty.



Doprovodná nebo souběžná léčba podle vynálezu vyžaduje, aby byly jak kabergolin tak pramipexol podávány pacientovi trpícímu nemocí CNS. Dávkování by mělo být přibližně stejné jak bylo uvedeno dříve pro každé léčivo a každé léčivo by mělo být podáváno zvlášť. Léčiva mohou být podávána v oddělené nebo kombinované formě (jednotlivá tableta nebo tobolka), mohou být podávána tak, že je jedno z obou léčiv podáváno v intervalu 24 hodin nebo se může podávání léčiv střídát každých 24 hodin. Léčiva mohou být podávána zároveň s nebo bez podávání levodopy. Levodopa může být podávána v dávkách přibližně 800 mg/den, ale snížení dávek levodopy musí být uváženo. Zde popisované dávkování není zamýšleno jako návod k používání v praxi, ale spíše pouze jako popis vynálezu. Musí být zachována patřičná opatrnost a žádné léčivo na CNS nesmí být podáváno bez vedení a dozoru lékaře.

Souběžná léčba je zvláště účinná při léčbě pacientů s rozvinutými formami PN, ale je také účinná při léčbě lehčích forem nemoci.

Zde popisovaná léčba poskytuje zvláštní výhody pacientům. Za prvé systém léčby těmito léčivy má vliv na celý nervový systém pacienta trpícího PN včetně presynaptických a postsynaptických buněk. Kabergolin je s výhodou D2 agonistou a pramipexol je s výhodou D3 agonistou. Podávání obou léčiv pacientovi současně přináší pacientovi překvapující a neočekávanou úlevu od příznaků Parkinsonovy nemoci. Zde uvedená pramipexolem způsobená úleva je presynaptická účinná ochrana a současná léčba kabergolinem poskytuje postsynaptický účinek a působí jako činidlo, které zvyšuje nebo nahrazuje dopamin.

V jiném provedení vynálezu je pramipexol podán pacientovi před podáním kabergolinu. Pacient začne užíváním pramipexolu a později, pokud si to účinek vynutí, je pacient léčen také kabergolinem. Jiná varianta je, že pacient může začít užívat pramipexol a také velmi nízkou dávkou kabergolinu, který je organismem hůře přijímán než pramipexol. Kabergolin může být titrován za účelem dosažení optimálního dávkování poté, co se ustálil příznivý účinek pramipexolu.

Kombinace léčiv a dávkování může být s výhodou kombinace až 18 mg kabergolinu a až 8 mg pramipexolu. Výhodnější by bylo až 12 mg kabergolinu a až 8 mg pramipexolu. V závislosti na pacientovi a po titrování z nízké dávky může být nejvýhodnější podávat pacientovi až 8 mg kabergolinu a až 5 mg pramipexolu s nebo bez levodopy.

l-Dopa nebo levodopa může také být podávána ve spojení s podáváním kombinace kabergolinu a pramipexolu.

Má se za to, že vynález byl tímto dostatečně popsán. Následující příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nemají být omezením vynálezu v žádném směru.

Čtyřem pacientům s rozvinutou Parkinsonovou nemocí byla podávána kombinace až 12 mg kabergolinu, až 5 mg pramipexolu a nízká dávka 300 mg l-Dopy nebo levodopy. Ve všech případech došlo k významnému zlepšení symptomů.

Druhé hledisko vynálezu je zjištění, že buď kabergolin, nebo pramipexol, nebo jejich kombinace mohou být použity k léčbě pacientů se symptomy dvou nemocí, které nebývají obvykle léčeny D2 agonistem. Tyto nemoci jsou progresivní supranukleární obrna (PSP) a multisystémová atrofie (MSA).

PSP je neurodegenerativní nemoc neznámé etiologie poprvé popsána v roce 1964 Steele, Richardson a Olszewski J, Arch. Neurol. 1964; 10:333-359. PSP je také známa jako syndrom Steele-Richardson-Olszewski. Viz. Manyo Y., „Steele-Richardson-Olszewski syndrom” Nippon-Rinsho listopad 1993, svazek 51 (11), str. 2962-2967. Syndrom většinou začíná u sedmdesátníků a je popisován posturální nestabilitou, pohledovou obrnou, mentálními změnami a známkami parkinsonismu, jako je bradykineze a strnulost. Syndrom má rychlý a závažný průběh.

PSP je velmi progresivní neurodegenerativní nemoc popisovaná posturální nestabilitou, strnulostí, bradykinezí, bulbární dysfunkcí a ztrátou kontroly nad volnými pohyby očí. Způsobuje progresivní invaliditu a smrt obvykle do šesti let od diagnózy. PSP má mnoho rysů společných s Parkinsonovou nemocí, se kterou bývá často zaměňována. Odhaduje se, že PSP postupuje mnohem rychleji než Parkinsonova nemoc. Délka života pacientů s Parkinsonovou nemocí byla odhadnuta na 15 až 20 let od zjištění diagnózy. Délka života PSP pacientů byla odhadnuta na méně než šest let. PSP pacienti mají poškozeno několik systémů (dopamin, 5-HT, Ach) a postup degenerace neuronů je neznámý. Pacienti postižení Parkinsonovou nemocí mají postižen hlavně dopaminový systém, avšak systémy 5-HT a Ach jsou poškozeny méně. Narozdíl od Parkinsonovy nemoci dobrá léčebná metoda pro PSP v současné době chybí.

PSP je spojena s neuropatologickými změnami v substanci masy šedé hmoty mozkové, caudatu, putamenu, globu pallida, jádra subthalamu, stejně jako v mnoha jádřích mozkového kmene (Hauw a kol. 1994). Posmrtné neurochemické analýzy ukázaly určité změny v PSP odlišné od změn nalezených při analýze vzorků od pacientů postižených Parkinsonovou nemocí. (Kish a kol. 1985). Vyčerpání striatálního dopaminu je vážné a dosahuje podobných hodnot jako u pacientů s Parkinsonovou nemocí. To je pravděpodobně příčinou symptomů Parkinsonovy nemoci, které většina pacientů hlásí. Pacienti s PSP však nevykazují oblastní změny ve vyčerpání dopaminu pozorované u pacientů s Parkinsonovou nemocí. U pacientů s PSP dochází k závažnému vyčerpání dopaminu v caudate nucleus a putamenu, zatímco u



pacientů s PN má putamen velké snížení. Serotonin není snížen v corpus striatum pacientů s PSP, ale je redukován přibližně na 50 % u pacientů s PN. Znamky striatálních cholinergních neuronů jsou sníženy u pacientů s PSP kvůli ztrátě cholinergních buněk, ale to není případ pacientů s PN. Toto může vysvětlovat změny kognitivity u pacientů. Úrovně striatálního noradrenalinu nejsou u pacientů s PSP změněny.

Receptory dopaminu byly studovány v posmrtných vzorcích mozku pacientů s PN a PSP (Pierot a kol. 1988) a *in vivo* pomocí PET a SPECT. D-2 receptory dopaminu jsou zvýšeny u neléčených PN pacientů podle homogenát radioreceptorových zkoušek (Guttman a Seeman, 1985). Tato přecitlivělost může být změněna léčbou (Guttman a kol. 1986). *In vivo* obrazové studie potvrdily tato zjištění (Brooks a kol. 1992). Avšak u pacientů s PSP je snížení ve vazbě receptorů ve srovnání s kontrolou. Velikost snížení je proměnná – změna 15 až 50% (Pasual a kol. 1990). PE studie s raclopridem (Brooks a kol., 1992) potvrdily sníženou vazbu v corpus striatum. Tyto změny v obrazových studiích nejsou specifické pro PSP, zatímco jiné formy sekundárního Parkinsonismu mají podobné nálezy včetně multisystémové atrofie. Receptory D-1 dopaminu nejsou sníženy, jak bylo zjištěno při posmrtných studiích vzorků pacientů s PSP (Pascual a kol. 1992). Uvažovalo se, že snížení D-2 receptorů může částečně způsobovat terapeutické selhání terapie záměny dopaminu. Protože snížení pozorované v některých studiích je minimální, není jasné, jaký tento účinek je.

Přestože PSP je jednou z nejobvyklejších forem parkinsonismu, bylo obtížné určit terapii pomocí formalizovaných pokusů za těchto podmínek. Litvan a Chase prošli všechny publikované zprávy o PSP a shrnuli výsledky (Litvan a Chase, 1992). Uvedli, že z literatury je obtížné vyvodit závěry, protože neobsahuje dostatek řízených klinických pokusů. Mezi roky 1965 a 1990 byly v literatuře uvedeny zprávy o 381 pacientech. Golbe zpětně prošel záznamy o terapii 83 pacientů s PSP a vyvodil závěr, že L-dopa terapie byla nejúčinnějším způsobem léčby (Nieforth a Golbe, 1993). Dávkování se pohybovalo v rozsahu 750 až 1500 mg denně a poměr odpovědi byl 54 % pacientů vykazujících mírné zlepšení na základě klinického účinku a u 44 % pacientů se neprojevil žádný účinek. Odpověď na léčbu byla různá a mnoho autorů uvádí, že pokud se u pacientů odpověď vyskytne, není to odpověď výrazná a je obvykle přechodná. Většina pacientů užívala kombinovaná léčiva obsahující L-dopa, například Sinemet nebo Prolopa a titrované ve vyšších dávkách ve srovnání s PN pacienty. Protože odpověď na L-dopa není přesvědčivá, některé postupy pro diagnostickou klasifikaci PSP používají nedostatek odpovědi na L-dopa jako část kritéria pro stanovení diagnózy (Collins a kol., 1995). Nejobvyklejší vedlejší účinky, které byly zaznamenány, jsou rozvoj halucinací (Litvan a

Chase 1992). Je zajímavé si povšimnout, že nebyla zaznamenána dyskineze způsobená L-dopa. K léčbě malého počtu pacientů byly použity agonisté dopaminu. (Litvan a Chase, 1992). Bromokriptin byl zkoumán ve dvojitým slepém pokusu, v placebem kontrolované klinické skupině devíti pacientů (Williams a kol., 1979). Tato studie neprokázala žádné významné zvýšení u 6/9 subjektů v dávkách až 90 mg/den. Zbývající 3 měli mírné zlepšení symptomů Parkinsonovy nemoci. V dalších studiích odpovídalo zlepšením příznaků Parkinsonovy nemoci přibližně 25 % subjektů. U PN nebyla bromokriptinová monoterapie úspěšná u většiny pacientů. U malého množství pacientů byl také použit pergolin. Ve zkoumané skupině 2/3 subjektů vykazovaly mírné zlepšení Parkinsonovy nemoci (Jackson a kol.). Může to být způsobeno tím, že toto léčivo má vyšší účinek ve srovnání s účinkem bromokriptinu a jeho agonistů na D-1 receptory. U malého počtu pacientů s PSP byla testována léčba lisuridem. Neophytides zjistil, že při kontrolním pokusu, 7 subjektů nevykazovalo žádné významné výsledky a dva pacienti vykazovali mírné zlepšení (Neophytides a kol. 1982).

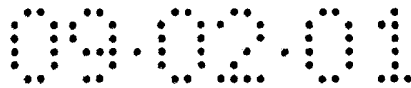
V pokusu zvýšit cholinergní neurotransmisi byly použity cholinergní agonisté k léčbě subjektů s PSP. Foster nezjistil žádné spolu související změny motoriky a kognitivity ve skupině 10 pacientů při dvojitě slepé překřížené studii s RS-86, který je poměrně neselektivní M1 a M2 agonista (Foster a kol., 1989). Litvan použil fyzostigmin na malý počet PSP pacientů ve dvojitě slepé překřížené studii. Pacienti nevykazovali žádné zlepšení parkinsonových, extraokulárních nebo pseudobulbárních symptomů (Litvan a kol., 1994). Idazoxan je experimentální alfaadrenergický antagonist. Byl použit v dvoutýdenním otevřeném pokusu v dávce 120 mg/den u dvou pacientů (Ghika a kol., 1991). Bylo zde pozorováno okrajové zlepšení pohybující se od 12 % do 34 % u těchto subjektů, ale běžně se projeví také sympatetické vedlejší účinky.

Úroveň dávkování kabergolinu pro léčbu buď nemoci PSP, nebo MSA je stejná jako úroveň dávkování uvedená dříve pro léčbu Parkinsonovy nemoci.

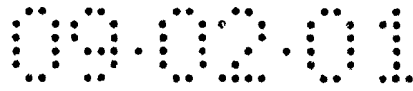
Multisystemická atrofie nebo MSA. Popis MSA je uveden v Burn D.J., Sawle G.V. a Brooks D. J. „Differential Diagnosis of parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: Discriminant Analysis of Striatal 18F-dopa PET data.” J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994 březen svazek 57 (3), str. 278-284, které jsou tímto odkazem zařazeny do popisu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití kabergolinu a/nebo pramipexolu nebo jejich farmaceutických solí pro výrobu léčiva k léčbě poruch centrální nervové soustavy.
2. Použití kabergolinu a/nebo pramipexolu nebo jejich farmaceutických solí podle nároku 1, k léčbě Parkinsonovy nemoci.
3. Použití podle nároku 2, kde počáteční dávka kabergolinu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se zvyšuje v týdenních intervalech na terapeutickou dávku 2, 4, 6, 8 nebo 10 mg/pacient/den a kde počáteční dávka pramipexolu je 0,375 mg/pacient/den, přičemž se zvyšuje každých 5 až 7 dní na terapeutickou dávku 3, 4, 5, 6 nebo 7 mg/pacient/den.
4. Použití podle nároku 3, kde počáteční dávka kabergolinu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se v týdenních intervalech zvyšuje na terapeutickou dávku 4 nebo 6 mg/pacient/den a pramipexol se zvyšuje týdně na terapeutickou dávku 5 nebo 6 mg/pacient/den.
5. Použití podle nároku 4, kde terapeutická dávka kabergolinu je 6 mg/pacient/den a terapeutická dávka pramipexolu je 5 mg/pacient/den.
6. Použití kabergolinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 k léčbě progresivní supranukleární obrny.
7. Použití podle nároku 6, kde počáteční dávka kabergolinu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se v týdenních intervalech zvyšuje na terapeutickou dávku 2, 4, nebo 6 mg/pacient/den.
8. Použití podle nároku 6, kde terapeutická dávka kabergolinu je 6 mg/pacient/den.
9. Použití kabergolinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 k léčbě multisystémové atrofie.



10. Použití podle nároku 9, kde počáteční dávka kabergolinu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se v týdenních intervalech zvyšuje na terapeutické dávku 2, 4, 6 nebo 8 mg/pacient/den.
11. Použití podle nároku 10, kde terapeutická dávka kabergolinu je 4 až 6 mg/den.
12. Použití pramipexolu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 k léčbě progresivní subnukleární obrny.
13. Použití podle nároku 12, kde počáteční dávka pramipexolu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se zvyšuje v týdenních intervalech na terapeutickou dávku 3, 4, 5 nebo 6 mg/pacient/den.
14. Použití podle nároku 13, kde počáteční dávka pramipexolu je 0,375 mg/pacient/den a terapeutická dávka je 5 mg/pacient/den.
15. Použití pramipexolu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 k léčbě multisystémové atrofie.
16. Použití podle nároku 15, kde počáteční dávka pramipexolu je 0,5 až 1 mg/pacient/den, přičemž se zvyšuje v týdenních intervalech na terapeutickou dávku 3, 4, 5 nebo 6 mg/pacient/den.
17. Použití podle nároku 16, kde terapeutická dávka je 5 mg/den.
18. Použití samotného kabergolinu a/nebo kabergolinu v kombinaci s pramipexolem nebo použití pramipexolu samotného nebo jejich farmakologicky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro použití v léčbě Parkinsonovy nemoci.
19. Použití samotného kabergolinu a/nebo kabergolinu v kombinaci s pramipexolem nebo použití pramipexolu samotného nebo jejich farmakologicky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro použití v léčbě multisystémové atrofie.



20. Použití samotného kabergolinu a/nebo kabergolinu v kombinaci s pramipexolem nebo použití pramipexolu samotného nebo jejich farmakologicky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro použití v léčbě progresivní supranukleární obrny.
21. Farmaceutická kompozice obsahující kabergolin samotný a/nebo kabergolin v kombinaci s pramipexolem nebo pramipexol samotný nebo jejich farmakologicky přijatelné soli pro použití k léčbě Parkinsonovy nemoci a/nebo multisystémové atrofie a/nebo progresivní supranukleární obrny.