

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/425

A61P 25/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98801721.0

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117564C

[22] 申请日 1998.1.16 [21] 申请号 98801721.0
[30] 优先权
[32] 1997.1.17 [33] DE [31] 19701619.7
[86] 国际申请 PCT/US98/00216 1998.1.16
[87] 国际公布 WO98/31362 英 1998.7.23
[85] 进入国家阶段日期 1999.7.7
[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安
共同专利权人 博灵格英格尔海姆制药两合公司
[72] 发明人 W·H·欧泰尔 D·梅尔
B·戈麦茨-曼希拉
J·蒙特普莱希尔
审查员 张 伟

[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 李华英

权利要求书 1 页 说明书 2 页

[54] 发明名称 普拉克索在治疗多动腿综合征中的用途

[57] 摘要

本发明提供了普拉克索在多动腿综合征治疗中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 2-氨基-6-正-丙基氨基-4, 5, 6, 7-四氢苯并噻唑、其(-)-对映异构体或其可药用盐在制备治疗患有或易患多动腿综合征的患者的药物中的应用。

2. 权利要求1所述的应用, 其中所述化合物为普拉克索、其二盐酸盐或其二盐酸盐水合物。

3. 权利要求2所述的应用, 其中在所述药物中普拉克索的剂量为0.01至10.0mg。

普拉克索在治疗多动腿综合征中的用途

发明领域

本发明涉及普拉克索(pramipexole)或2-氨基-6-正-丙基氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑或其(-)-对映异构体以及它们的可药用盐在治疗多动腿综合征中的应用。

发明背景

多动腿综合征(RLS)是一种神经感觉运动性疾病,该疾病表现为感觉异常、睡眠失调,而且在多数情况下表现为睡眠时的周期性肢体运动。

普拉克索为一种多巴胺-D₃/D₂激动剂,该物质的合成已公开在欧洲专利 186 087 及其相应的美国专利 4,886,812 中。已知该物质首先被应用于精神分裂症和帕金森氏病的治疗。德国专利申请 DE 38 43 227 认为普拉克索可以降低催乳激素在血浆中的水平。此外,该欧洲专利申请中公开了普拉克索在治疗药物依赖性中的应用。而且,据德国专利申请 DE 39 33 738 称,普拉克索可有效降低促甲状腺激素(TSH)的异常高水平。美国专利 5,112,842 中描述了上述化合物的透皮给药以及含有这些活性化合物的透皮体系。WO 专利申请 PCT/EP 93/03389 公开了作为抗抑郁剂的普拉克索,而 PCT 申请 PCT/US95/15618 也公开了普拉克索的神经保护作用。

令人惊奇且意外的发现是,普拉克索及其药理学上可接受的盐适用于多动腿综合征的治疗。

发明概述

本发明特别提供一种在患有或易患多动腿综合征的患者中治疗该病症的方法,该方法包括施用有效量的普拉克索。所谓普拉克索是指 2-氨基-6-正-丙基氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑、其(-)-对映异构体及它们的可药用盐(特别是(-)-2-氨基-6-正-丙基氨基-

4, 5, 6, 7-四氢苯并噻唑的二盐酸盐(H₂O))。

2-氨基-6-正-丙基氨基-4, 5, 6, 7-四氢苯并噻唑, 特别是其(-)-对映异构体及其可药用酸加成盐的给药可用于治疗 RSL。其常规盖仑制剂剂型主要由惰性可药用载体和有效剂量的活性物质组成; 例如, 素片或包衣片剂、胶囊、锭剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、糖浆剂、栓剂等。

本发明优选分别含有 0.88(0.125)、0.18(0.25)、0.7(1.0)、0.88(1.25)和 1.1(1.5)mg 普拉克索碱(mg 普拉克索 2HCl)的片剂, 并且此类片剂中还含有甘露糖醇、玉米淀粉、胶态硅酸、吡咯烷酮和硬脂酸镁作为赋形剂。

该化合物的有效剂量在 0.001 至 10.0mg/天的范围内, 并且患者优选采用 0.001 至 6, 更优选 0.01 至 6, 特别优选 0.75 至 4.5mg/天的剂量, 患者是经口服给药。除通过口服或静脉内途径给药以外, 普拉克索也可以经皮或吸入给药。

给药剂量应从约 0.264mg/天的起始剂量递增, 随后每 5 至 7 天增加所用的剂量。假如患者未出现难以忍受的副作用, 应将给药剂量调节至能够获得最大的治疗功效。

优选实施方案的描述

可通过下列实施例更全面地理解本发明:

在对多动腿综合征的试验性研究中, 10 名患者接受交叉设计的普拉克索治疗。这些患者接受为期 4 周、每天多达 1.5mg 的普拉克索。在第一个治疗阶段之后是长达 2 周的消除期, 随后是另一个为期 4 周的治疗阶段。

因为 RLS 的症状相当明显, 所以研究人员可以清楚地发现治疗所产生的改善作用。