

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20060 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9820013**

(51) MPK⁶: **A61K 31/428**, A61P 21/00

(22) Datum prijave: **16.01.1998**

(45) Datum objave: **30.04.2000**

(86) Mednarodna patentna prijava:
16.01.1998 WO PCT/US98/00216

(30) Prednostna pravica:
17.01.1997 DE 19701619

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 98/31362, 23.07.1998

(72) Izumitelji: **OERTEL Wolfgang, H., D-35282 Ranschenberg, DE;**
MEIER Dieter, D-65185 Wiesbaden, DE;
GOMEZ-MANCILLA Baltazar, MI 49024, US;
MONTPLAISIR Jacques, Quebec, CA

(73) Nosilca: **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY,**
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI49001, US ;
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Binger Strasse 178, D-55216 Ingelheim, DE

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **UPORABA PRAMIPEKSOLA V ZDRAVLJENJU SINDROMA NEMIRNIH NOG**

(57) Predloženi izum zagotavlja uporabo pramipeksola v zdravljenju sindroma nemirnih nog.

SI 20060 A

Pharmacia & Upjohn Company
Boehringer Ingelheim Pharma KG

Uporaba pramipeksola v zdravljenju sindroma nemirnih nog

Področje izuma

Predloženi izum se nanaša na uporabo pramipeksola ali 2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-tiazola ali njegovih (-)-enantiomerov in njegovih farmakološko sprejemljivih soli v zdravljenju sindroma nemirnih nog.

Ozadje izuma

Sindrom nemirnih nog (RLS - restless leg syndrome) je nevrosenzorimotorna motnja z parestezijami, motnjami spanja in, v večini primerov, periodičnimi gibi uda v spanju (PLMS - periodic limb movements of sleep).

Pramipeksol je dopaminski-D₃/D₂ agonist, sinteza katerega je opisana v evropskem patentu 186 087 in njegovem paralelnem US patentu 4,886,812. Predvsem je znan za zdravljenje shizofrenije in Parkinsonove bolezni. Iz nemške patentne prijave DE 38 43 227 je znano, da pramipeksol znižuje plazemski nivo prolaktina. Ta evropska patentna prijava opisuje tudi uporabo pramipeksola v zdravljenju odvisnosti od mamil. Nadalje je iz nemške patentne prijave DE 39 33 738 znano, da se lahko pramipeksol uporablja za znižanje abnormalno visokih nivojev ščitnico stimulirajočega hormona (TSH - thyroid stimulating hormone). US patent 5,112,842 opisuje transdermalno dajanje spojin in transdermalne sisteme, ki vsebujejo te aktivne spojine. WO patentna prijava PCT/EP 93/03389 opisuje pramipeksol kot antidepresivno sredstvo, medtem ko PCT prijava PCT/US 95/15618 opisuje nevroprotektivne učinke pramipeksola.

Presenetljivo in nepričakovano smo ugotovili, da lahko pramipeksol in njegove farmakološko sprejemljive soli uporabimo v zdravljenju sindroma nemirnih nog.

Povzetek izuma

Predloženi izum še zlasti zagotavlja postopek za zdravljenje sindroma nemirnih nog pri pacientu, ki trpi zaradi takšnega stanja ali je zanj občutljiv, ki obsega dajanje učinkovite količine pramipeksola. S pramipeksolom mislimo 2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, njegov (-)-enantiomer in njegove farmakološko sprejemljive soli, še zlasti (-)-2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol dihidroklorid (H_2O).

2-Amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, še zlasti njegov (-)-enantiomer in njegove farmakološko sprejemljive kislinske adicijske soli lahko dajemo za zdravljenje RSL. Oblika konvencionalnih galenskih pripravkov v bistvu sestoji iz inertnega farmacevtskega nosilca in učinkovite doze aktivne substance; npr. navadne in obložene tablete, kapsule, pastile, praški, raztopine, suspenzije, emulzije, sirupi, svečke itd.

Prednostne so tablete, ki obsegajo 0,88 (0,125), 0,18 (0,25), 0,7 (1,0), 0,88 (1,25) oziroma 1,1 (1,5) mg pramipeksolne baze (mg pramipeksola 2HCl) in ki nadalje kot ekscipiente obsegajo manitol, koruzni škrob, koloidni silicijev dioksid, polividon in magnezijev stearat.

Učinkovito dozirno območje je 0,001 do 10,0 mg/dan in pacienta, prednostno med 0,001 in 6, bolj prednostno med 0,01 do 6 in še zlasti prednostno med 0,75 in 4,5 mg/dan in pacienta p.o.. Poleg tega, da pramipeksol dajemo po oralni ali intravenski poti, ga lahko dajemo tudi transdermalno ali z inhalacijo.

Doze moramo poviševati postopoma od začetne doze okoli 0,264 mg baze na dan, katero nato povišujemo vsakih 5-7 dni. Pod pogojem, da pacienti nimajo

nesprejemljivih stranskih učinkov, moramo za doseganje maksimalnega terapevtskega učinka dozo titrirati.

Opis prednostnih izvedb

Predloženi izum je bolj popolno ponazorjen s spodaj podanimi primeri:

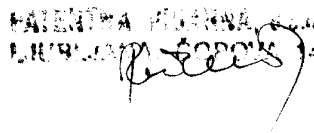
V pilotski študiji sindroma nemirnih nog smo v navzkrižnem dizajnu 10 pacientov obdelali s pramipeksolom. Pacienti so prejeli do 1,5 mg pramipeksola na dan v obdobju 4 tednov. Prvemu obdobju zdravljenja je sledilo dvotedensko obdobje spiranja in dodatno 4-tedensko obdobje zdravljenja.

Ker so simptomi RLS dokaj očitni, je bilo njihovo izboljšanje vsled zdravljenja raziskovalcu očitno.

Za:

Pharmacia & Upjohn Company

Boehringer Ingelheim Pharma KG

Boehringer Ingelheim
Pharma KG


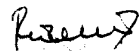
Patentni zahtevki

1. Uporaba 2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazola, njegovega (-)-enantiomera ali njegove farmakološko sprejemljive soli za pripravo zdravila za zdravljenje sindroma nemirnih nog pri pacientu, ki trpi zaradi takšega stanja ali je zanj občutljiv.
2. Uporaba po zahtevku 1, kjer je spojina pramipeksol, njegov dihidroklorid ali njegov dihidroklorid-(H₂O).
3. Uporaba po zahtevku 2, kjer je doza pramipeksola okoli 0,01 - 10,0 mg/dan.

Za:

Pharmacia & Upjohn Company

Boehringer Ingelheim Pharma KG


A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'P. Ziemer', is written over a faint, circular embossed seal or stamp.