

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/425

(11) 공개번호 특2000-0070234
(43) 공개일자 2000년11월25일

(21) 출원번호	10-1999-7006461	(87) 국제공개번호	WO 1998/31362
(22) 출원일자	1999년07월16일	(87) 국제공개일자	1998년07월23일
번역문제출일자	1999년07월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/00216		
(86) 국제출원출원일자	1998년01월16일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 감비아 짐바브웨 유고슬라비아 인도네시아 시에 라리온 기네비소		
(30) 우선권 주장	19701619.7 1997년01월17일 독일(DE)		
(71) 출원인	파마시아 앤드 업존 캠페니 로렌스 티. 마이젠헬더		
	미국 미시간주 칼라마주베링거 잉겔하임 파르마 카게 클래스 하인츠-게 르트		
(72) 발명자	독일 데-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173 외르텔, 볼프강, 하.		
	독일데-35282랑센베르크앙갈겐베르크28 마이여, 디이터 독일데-65185비스바덴오라니엔스트라쎄62 고메쯔-만실라, 발타짜르 미국49024미시건주포티지헨스테드크레센트7236 몽플라시, 자끄 캐나다퀘벡몬트리알블루바르고잉오웨스트5400상트르데뤼드뤼소메일오빠딸뤼 사크르-세르드몬트리알		
(74) 대리인	주성민, 김영		

심사청구 : 없음

(54) 프라미펙솔의 하지 불안 증후군 치료 용도

요약

본 발명은 프라미펙솔의 하지 불안 증후군의 치료에 있어서의 용도를 제공한다.

색인어

프라미펙솔, 하지 불안 증후군 치료

명세서

기술분야

본 발명은 프라미펙솔, 또는 2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조-티아졸, 또는 그의 (-)-에난티오머, 및 제약학적으로 허용되는 그의 염의 하지 불안 증후군의 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다.

배경기술

하지 불안 증후군(RLS)은 감각 이상, 수면 장애 및 대부분의 경우, 수면중 주기적 사지 운동(PLMS)이 있는 감각운동신경 장애이다.

프라미펙솔은 도파민-D₃/D₂ 효능제이며, 그의 합성은 유럽 특허 제186 087호 및 그의 대응 미국 특허 제 4,886,812호에 기재되어 있다. 프라미펙솔은 주로 정신분열증과 파킨슨 질환 치료용으로 공지되었다. 독일 특허 출원 제DE 38 43 227호에서는 프라미펙솔이 프로락틴의 혈장 농도를 저하시키는 것으로 알려졌다. 또한, 이 유럽 특허 출원에서는 프라미펙솔의 약물 의존증의 치료에 있어서의 용도를 개시하였다. 또한, 독일 특허 출원 제DE 39 33 738호에서는 프라미펙솔이 비정상적으로 높은 수준의 갑상선 자극 호르몬(TSH)을 감소시키기 위해 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다. 미국 특허 제5,112,842호에서는 화합물의 경피 투여 및 이들 활성 화합물을 함유하는 경피계를 개시하였다. 국제 특허 출원 제PCT/EP93/03389 호에서는 항우울증약으로서 프라미펙솔을 기재하였고, 한편, 국제 특허 출원 제PCT/US95/15618호에서는 프라미펙솔의 신경 보호 효과를 기술하였다.

놀랍고도 기대치 않게, 본 발명에 이르러 프라미펙솔 및 제약학적으로 허용되는 그의 염이 하지 불안 증후군의 치료에 사용될 수 있음을 발견하기에 이르렀다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 특히 유효량의 프라미펙솔을 투여하는 것을 포함하는 (comprising), 하지 불안 증후군 환자 또는 그러한 질환에 걸리기 쉬운 환자의 하지 불안 증후군 치료 방법을 제공한다. 프라미펙솔은 2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조티아졸, 그의 (-)-에난티오머, 및 제약학적으로 허용되는 그의 염, 특히, (-)-2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조티아졸 이염산염(H₂O)을 의미한다.

2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조티아졸, 특히 그의 (-)-에난티오머, 및 제약학적으로 허용되는 그의 산 부가염은 RSL을 치료하기 위해 투여할 수 있다. 종래의 갈레노스(galenic) 제제 형태; 예를 들면, 나정 또는 피복정, 캡슐제, 로젠지제, 분말제, 용액제, 현탁제, 유제, 시럽제, 좌제 등은 본질적으로 불활성 제약학적 담체 및 유효량의 활성 물질로 이루어진다.

각각 0.088 (0.125), 0.18 (0.25), 0.7 (1.0), 0.88 (1.25) 및 1.1 (1.5) mg의 프라미펙솔 염기(mg 프라미펙솔 2HCl)를 함유하고, 부형제로서 만니톨, 옥수수 전분, 콜로이드성 실리카, 폴리비돈 및 스테아르산 마그네슘을 추가로 함유하는 정제가 바람직하다.

유효량 범위는 0.001 내지 10.0 mg/일이고, 바람직하게는 0.001 내지 6 mg/일, 더 바람직하게는 0.01 내지 6 mg/일, 특히 바람직하게는 0.75 내지 4.5 mg/일이다 (환자 경구). 경구 또는 정맥내 경로로 투여하는 것 외에, 프라미펙솔은 또한 경피 또는 흡입 투여할 수 있다.

투여량은 1일 약 0.264 mg 염기의 출발 투여량으로 시작한 다음 5 내지 7일 마다 증가시켜 점차 증가시켜야 한다. 환자가 견디기 힘든 부작용을 겪지 않는다면, 투여량은 최대 치료 효과를 얻도록 적정해야 한다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 보다 완전히 이해된다.

실시예

하지 불안 증후군에 대한 파일럿(pilot) 연구에서, 10명의 환자를 프라미펙솔로 교차 디자인으로 치료하였다. 환자들에게 4주에 걸쳐 1일 1.5 mg 이하의 프라미펙솔을 투여하였다. 첫 번째 치료기 이후, 2주간의 휴지기를 갖고, 추가로 4주간의 치료기를 가졌다.

RLS의 증상은 매우 명백하므로, 치료에 의한 환자의 개선은 관찰자에게 명백하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화합물 2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조티아졸, 그의 (-)-에난티오머, 및 제약학적으로 허용되는 그의 염 유효량을 투여하는 것을 포함하는 (comprising), 하지 불안 증후군 환자의 하지 불안 증후군 치료 방법.

청구항 2

프라미펙솔, 그의 이염산염 또는 그의 이염산염-(H₂O) 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 하지 불안 증후군 환자의 하지 불안 증후군 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 프라미펙솔의 투여량이 약 0.01 내지 10.0 mg/일인 방법.

청구항 4

2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조티아졸, 그의 (-)-에난티오머, 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염의 하지 불안 증후군 환자 또는 이 질환에 걸리기 쉬운 환자의 하지 불안 증후군 치료용 의약의 제조 용도.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물이 프라미펙솔, 그의 이염산염 또는 그의 이염산염-(H₂O)인 용도.

청구항 6

제5항에 있어서, 프라미펙솔의 투여량이 약 0.01 내지 10.0 mg/일인 용도.