

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992284** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.03.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.26

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ**

(31) 62/477,187; 62/528,228

(32) 2017.03.27; 2017.07.03

(33) US

(86) PCT/US2018/024344

(87) WO 2018/183192 2018.10.04

(71) Заявитель:

**ЧЕЙС ТЕРАПЬЮТИКС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Чейс Томас Н., Клэрэнс-Смит
Кэтлин Э. (US)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении описано применение 5HT₃-антагониста в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином для снижения побочных эффектов и облегчения нейропротективного лечения пациента, страдающего синуклеинопатическим расстройством, для обеспечения терапевтически эффективной суточной дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина без ограничивающих дозу нежелательных явлений, вызываемых прамипексолом при применении по отдельности.

A1

201992284

201992284

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет для предварительной заявки на патент США № 62/477187, поданной 27 марта 2017, и предварительной заявки на патент США № 62/528228, поданной 3 июля 2017, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области лечения синуклеинопатий, то есть нейродегенеративных нарушений центральной нервной системы человека и, в частности, к лечению нейротоксических процессов, вызванных олигомеризацией и агрегацией альфа-синуклеина.

Задача, решаемая изобретением

Настоящее изобретение относится к новым комбинациям, композициям и способам лечения синуклеинопатий, включая фармацевтические комбинации, включающие антагонист серотонинового рецептора подтипа-3 («5HT₃-антагонист») и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

Определения

- «ЦНС» — центральная нервная система.
- «IR» — немедленное высвобождение активного ингредиента из композиции.
- «ER» — пролонгированное высвобождение активного ингредиента из композиции.
- «ЖКТ» — желудочно-кишечный тракт.
- «НЯ» — нежелательное явление (явления).
- «SNCA» — синуклеин-альфа или альфа-синуклеин.
- «МСА» — множественная системная атрофия.
- «БП» — болезнь Паркинсона.
- «ДТЛ» — деменция с тельцами Леви.
- «БА» — болезнь Альцгеймера.
- «Синуклеинопатия» — заболевание, характеризующееся аномальным накоплением, процессингом и распространением альфа-синуклеина (α -синуклеина) в головном мозге. В частности, α -синуклеин отлагается в центральной, периферической и вегетативной нервной системе. Синуклеинопатии (также называемые α -синуклеинопатиями) представляют собой нейродегенеративные заболевания, которые включают болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ) или деменцию телец

Леви (DLB), болезнь Альцгеймера, вариант БА с тельцами Леви, множественную системную атрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге и паркинсонические расстройства, связанные с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), но не ограничиваются ими.

- «TTS» — трансдермальная терапевтическая система.

- «Эффективная суточная доза 5HT₃-антагониста» — это выражение, как используется в настоящем документе, относится к дозе указанного 5HT₃-антагониста, которая по меньшей мере является достаточно высокой для профилактики или лечения тошноты и рвоты у детей или взрослых пациентов, подвергающихся химиотерапии рака в соответствии с действующими протоколами для указанного лечения. Указанная суточная доза обычно составляет от 1 мкг до 300 мг.

- «6-Пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин» — хиральное химическое соединение, которое доступно в виде рацемата, по химической формуле (R,S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в виде (R)-стереоизомера, по химической формуле (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин («декспрамипексола», INN), и в виде (S)-стереоизомера, по химической формуле (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин («прамипексола», INN). Эти три химических разновидности представляют собой основные вещества, которые могут быть выделены каждое в виде соли присоединения кислоты и ее сольвата. Прамипексола дигидрохлорид моногидрат также известен под названием USAN «прамипексола гидрохлорид». Используемый в настоящей заявке термин «6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин» является общим термином, который, если не указано иное, обозначает член, выбранный из группы, состоящей из прамипексола, рацемата и смеси прамипексола/декспрамипексола.

- «(R)/(S)-смесь» — этот термин обозначает физическую смесь декспрамипексола/прамипексола, используемую в качестве активного ингредиента в соответствии с настоящим изобретением.

- «(S)-энантиомер» — этот термин, используемый в данном документе со ссылкой на дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (в сутки или на лекарственную форму), обозначает (S)-стереоизомер, включенный в указанные дозы, которые в данном 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амине главным образом ответственны за противодействие 5HT₃-антагониста дофаминергическим эффектам. Более конкретно, S-энантиомер здесь используется для обозначения S-стереоизомера, который присутствует в рацемате или его фармацевтически приемлемой соли, и аналогично, для обозначения присутствующего прамипексола или его

фармацевтически приемлемой соли в качестве (S)-компонента, в смеси (R)/(S), чтобы отличить его от прамипексола, используемого по отдельности.

- Термины «6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин», (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин», «декспрамипексол», «прамипексол», «(S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин», «(S)-энантиомер», «рацемат» и «(R)/(S)-смесь» включают свободные основания и их фармацевтически приемлемые соли (если не указано иное); и относительные дозы (в сутки или на единицу лекарственной формы) даны в эквивалентах прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

- «Эффективная доза/лекарственная форма прамипексола» или «эффективная доза/лекарственная форма (S)-энантиомера» означает дозу на лекарственную форму прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или (S)-энантиомера или его фармацевтически приемлемой соли, что эквивалентно от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Как отмечено выше и как используется в настоящей заявке, «прамипексол» и «(S)-энантиомер» относятся к одному и тому же химическому соединению, но термин «(S)-энантиомер» обычно используется при описании композиции из рацемата и смесей.

Предшествующий уровень техники

Альфа-синуклеин, белок, состоящий из 140 аминокислот, кодируемый геном SNCA (синуклеина-альфа), обильно экспрессируется в головном мозге человека и в основном обнаруживается в нервных окончаниях, особенно в коре головного мозга, гиппокампе, черной субстанции и мозжечке, где он способствует регуляции высвобождения нейротрансмиттеров, и попадает в кровь (Marques and Outeiro, 2012), будучи упакованным в экзосомы, происходящие из ЦНС (Shi et al, 2014).

При нормальных обстоятельствах этот растворимый белок, по-видимому, образует стабильно сложенный тетрамер, который устойчив к агрегации. Но при определенных патологических состояниях по неизвестным причинам альфа-синуклеин олигомеризуется и агрегирует (с образованием фибрилл). Считается, что где-то на этом aberrантном пути образуются токсичные виды синуклеина, которые также проходят в периферическое кровообращение, переносясь в экзосомах.

Считается, что aberrантная олигомеризация и агрегация альфа-синуклеина является причиной синуклеинопатий, в частности, БП, ДТЛ, паркинсонических расстройств, связанных с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), МСА, множественной системной атрофии, некоторых форм болезни Альцгеймера и ряда других расстройств, которые вместе называются «синуклеинопатиями». Альфа-синуклеин является

повсеместно распространенным белком, который особенно обильно представлен в головном мозге, и как считается, играет центральную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств (Kim et al. 2004).

Предполагается, что аномальное соотношение мономерного и олигомерного видов синуклеина в экзосомах плазмы пациента является диагностическим признаком синуклеинопатии.

БП является распространенным нейродегенеративным заболеванием ЦНС человека, впервые описанным Джеймсом Паркинсоном в 1817 году. У него три основных клинических признака: тремор в покое, брадикинезия и мышечная ригидность. Кроме того, может возникнуть поструральная нестабильность и различные нейроповеденческие нарушения. По оценкам, только в США более 1 миллиона человек страдают от этого неумолимо прогрессирующего расстройства. Более того, распространенность БП продолжает расти вместе с общим старением американского населения. В настоящее время считается, что признаки паркинсонизма в значительной степени отражают прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов в нигростриатальной системе. Причина этого дегенеративного процесса остается неясной, но в настоящее время, по-видимому, он связан с неправильной обработкой альфа-синуклеина до аномальных нейротоксических видов.

ДТЛ является одним из наиболее распространенных типов прогрессирующей деменции. Основные характеристики ДТЛ включают прогрессирующее снижение когнитивных функций, зрительные галлюцинации и паркинсонические двигательные симптомы, такие как медлительность, затруднения при ходьбе и мышечная ригидность. Некоторые пациенты могут также страдать от депрессии. Симптомы ДТЛ вызваны избирательной потерей нервных клеток, предположительно, в результате неправильной обработки синуклеина, и связаны с накоплением телец Леви - сферических скоплений синуклеина во многих дегенерирующих нейронах. Исследователи не знают, почему альфа-синуклеин накапливается в тельцах Леви или как виды синуклеина могут вызывать симптомы ДТЛ. Образование ДТЛ считалось маркером БП; однако ДТЛ также наблюдались в 60% как спорадических, так и семейных случаев болезни Альцгеймера (БА) (Al-Mansoor et al. 2013). Соответственно, агрегация α -синуклеина является решающим этапом в развитии нейродегенеративных заболеваний (Al-Mansoor et al. 2013).

БП или ДТЛ с преобладанием в стволе головного мозга, и ДТЛ или слабоумие с тельцами Леви (DLB) являются двумя наиболее частыми α -синуклеинопатиями и представляют собой прогрессирующие мультисистемные нейродегенеративные

расстройства с широко распространенным появлением отложений α -синуклеина в центральной, периферической и вегетативной нервной системе. (Jellinger KA 2008). Как сообщается, существует значительное клиническое и патологическое совпадение между БП (с деменцией или без нее) и DLB (или ДТЛ), соответствующей 5 и 6 стадиям болезни по Braak, обе из которых часто связаны с вариабельной патологией типа Альцгеймера (Jellinger KA 2008). Деменция часто не коррелирует с прогрессирующими стадиями патологии телец Леви, но также может быть связана с сопутствующими поражениями Альцгеймера или смешанными патологиями (Jellinger KA, 2008a).

Сообщалось, что болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется отложением β -амилоидных пептидов, отложениями фосфорилированного тау-белка (тау-белка с 3 или 4 повторами) и α -синуклеина (aSyn) (Jellinger KA, 2008b). Болезни телец Леви (БТЛ), такие как спорадическая болезнь Паркинсона (БП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ), показывают aSyn-позитивные отложения в нейронах, нейритах, глие и пресинаптических окончаниях, тогда как лобно-височные деменции представляют тау-позитивные и тау-негативные, убиквитин- и TDP-43-позитивные нейрональные и глиальные включения (Jellinger KA, 2008b). Молекулярные взаимодействия между основными белками, которые могут происходить в одном и том же мозге по различным схемам распределения, связаны с различными фенотипами и смешанными патологиями, например БА с патологией aSyn в стволе мозга и миндалевидном теле, БП и ДТЛ с поражениями БА, и лобно-височной деменцией со смесью различных отложений, в то время как другие характеризуются одной основной патологией без других повреждений (например, деменция с преобладанием фибриллярных клубков, чистая БП, ДТЛ с преобладанием в стволе головного мозга) (Jellinger KA, 2008b).

МСА с ортостатической гипотензией - текущий термин для неврологического расстройства, которое когда-то называлось синдромом Шая-Дрейджера. Прогрессирующее расстройство центральной и вегетативной нервной системы, оно характеризуется ортостатической гипотензией (чрезмерным падением артериального давления при вставании), которая вызывает головокружение или обморок. Множественная системная атрофия может возникать без ортостатической гипотонии, но вместо этого может наблюдаться поражение мочевыводящих путей (позывы к мочеиспусканию/недержание). Неврологи классифицируют расстройство на 3 типа: паркинсонический тип, включающий симптомы болезни Паркинсона, такие как медленные движения, ригидность мышц и тремор; мозжечковый тип, который вызывает проблемы с координацией и речью; и комбинированный тип, который включает симптомы как паркинсонизма, так и мозжечковой недостаточности. Проблемы с

недержанием мочи, запорами и сексуальной импотенцией у мужчин возникают на ранних стадиях заболевания. Другие симптомы включают генерализованную слабость, двоение в глазах или другие нарушения зрения, затруднения дыхания и глотания, нарушения сна и снижение потоотделения. Поскольку болезнь схожа с другими заболеваниями, правильный диагноз может занять годы.

Мутации в гене глюкоцереброзидазы (GBA) могут приводить к аутосомно-рецессивному расстройству болезни Гоше. Различные данные свидетельствуют о том, что мутантная GBA может быть фактором риска болезни Паркинсона. В настоящее время считается, что мутации GBA являются самым большим фактором риска развития идиопатической БП. Клинически, по визуализации и фармакологии, GBA БП практически идентична идиопатической БП (O'Regan et al, 2017). Молекулярные механизмы, которые приводят к этому повышенному риску БП у носителей мутации GBA, полностью не выяснены, но было показано, что они связаны с накоплением синуклеина (Soria et al, 2017).

Некоторые другие расстройства также, хотя и не так часто, считаются синуклеинопатиями. К ним относятся синдром Галлервордена-Шпатца, нейроаксональная дистрофия и некоторые случаи черепно-мозговой травмы. В случае синдрома Галлервордена-Шпатца симптомы включают паркинсонизм, дистонию, дисфагию/дизартрию, ригидность/скованность конечностей, деменцию и спастичность.

Многие теперь считают, что процессы, приводящие к агрегации синуклеина, могут быть центральными для повреждения и разрушения нейронов, происходящего при этих синуклеинопатических расстройствах.

Механизм агрегации при этих синуклеинопатиях остается неопределенным. Современные данные свидетельствуют о том, что превращение альфа-спиральной структуры в бета-складчатую конформацию и последующая олигомеризация могут быть патогенетическими предшественниками фибриллизации и агрегации синуклеина. Эти характеристики похожи на аберрантный процессинг прионного белка, который также может стать высоко нейротоксичным. Фосфорилирование альфа-синуклеина в остатке серина-129 было вовлечено в качестве способствующего фактора (Chen et al. 2016). Согласно этому автору, прионная форма альфа-синуклеина может быть возбудителем, особенно при множественной системной атрофии. Прионы - это малые белки, которые также могут подвергаться нарушенному фолдингу, олигомеризоваться, агрегировать и распространяться в других клетках. Результатом в головном мозге является глубокий и распространяющийся нейротоксический процесс.

Соответственно, ингибирование первоначального неправильного фолдинга,

олигомеризации и агрегации синуклеина может быть благоприятным для замедления или даже остановки прогрессирования синуклеинопатических нарушений.

Как упоминалось выше, альфа-синуклеин легко выводится во внеклеточные пространства и был идентифицирован в спинномозговой жидкости, крови, моче и слюне (Marques and Outeiro, 2012). Механизмы экскреции альфа-синуклеина до конца не изучены, но исследования показали, что по меньшей мере часть альфа-синуклеина выделяется в экзосомах, в мембранных везикулах 40-100 нм эндоцитарного происхождения (обзор Shi et al. 2014). Соотношение мономерных и олигомерных видов в экзосомах плазмы, происходящих из ЦНС, может коррелировать с тяжестью заболевания (Shi et al. 2014), что позволяет предположить, что виды экзосомального альфа-синуклеина в плазме могут помочь контролировать прогрессирование заболевания. Точно так же уровни экзосомального альфа-синуклеина коррелировали с тяжестью нарушения в образцах от пациентов с ДТЛ в межгрупповом исследовании (Stuendl et al. 2016).

Исходя из вышеизложенного, препараты, которые нормализуют соотношение мономерных и олигомерных видов альфа-синуклеина в экзосомах плазмы, происходящих из головного мозга, должны замедлять или даже останавливать нейродегенеративный процесс, связанный с синуклеинопатиями.

Были предложены различные композиции для лечения БП-ассоциированной синуклеинопатии и связанных с ней нарушений, которые нацелены на начальную олигомеризацию и агрегацию синуклеина. Процесс открытия в основном включает клеточные и животные модели прион- и синуклеин-индуцированной нейродегенерации (Prusiner et al. 2015). К сожалению, ни одна из этих моделей не была валидирована, и все они в настоящее время считаются неопределенными прогностическими факторами для эффектов у человека. Тем не менее, эти модели продолжают широко использоваться в отсутствие лучших методик обнаружения.

Фармацевтические агенты, предлагаемые в настоящее время для рассмотрения, включают, например, такие малые молекулы, как прамипексол и его аналоги.

Прамипексол представляет собой синтетическое производное аминотиазола, описанное в патенте США 4886812, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. Это дофаминовый агонист неэрголинового класса (Schneider CS и Mierau J, 1987), который одобрен для лечения моторных симптомов болезни Паркинсона (БП) в дозах от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки при употреблении в трех равных дозах (Инструкция о применении Mirapex®, июль 2016). Прамипексол поставляется в таблетках для немедленного высвобождения, содержащих 0,125 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг и 1,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и в таблетках для

продолжительного высвобождения, содержащих 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Хотя прамипексол широко используется для облегчения симптомов паркинсонизма, его потенциал как агента, модифицирующего болезнь, сделал его объектом пристального внимания исследователей.

Сообщается, что прамипексол уменьшает образование олигомера синуклеина *in vitro* (Ono et al. 2013). Связанные исследования предполагают, что прамипексол ингибирует токсическое действие ротенона на дофаминергические нейроны на модели БП у мышей, при этом снижая иммунореактивность в отношении альфа-синуклеина; кроме того, прамипексол уменьшает олигомеризацию *in vitro* человеческого альфа-синуклеина дикого типа, вызванную H₂O₂ плюс цитохромом C (Inden et al. 2009). Также было показано, что прамипексол ингибирует агрегацию альфа-синуклеина в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y (Kakimura et al. 2009). Важно отметить, что относительная экспрессия α-синуклеина в экзосомах сыворотки снижается при лечении прамипексом пациентов с заболеванием БП-типа (Luo et al. 2016).

Кроме того, стало известно, что прамипексол может оказывать нейропротекторное действие на различных клеточных животных моделях БП *in vitro* и *in vivo*. Механизмы, благодаря которым могут возникать эти защитные эффекты, остаются неопределенными. К сожалению, защитные эффекты прамипексола на животных моделях, как правило, невелики и требуют более высоких доз, чем те, что считаются безопасными и переносимыми для введения человеку. Таким образом, неудивительно, что прамипексол в дозах, одобренных для лечения моторных симптомов БП, не продемонстрировал нейропротекторную (то есть модифицирующую болезнь) активность в рандомизированном контролируемом клиническом испытании с участием 535 пациентов с БП (Schapira AN 2013).

(R)/(S)-смеси, состоящие из фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество декспрамипексола или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов и терапевтически эффективное количество прамипексола или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, пригодных для лечения БП, раскрыты в US 2008/0014259, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Согласно US 2008/0014259, оба энантиомера способны оказывать нейропротекторное действие благодаря своей способности накапливаться в клетках головного мозга, спинном мозге и митохондриях, где они оказывают положительное влияние на неврологическую функцию, которое не зависит от активности прамипексола в

качестве агониста дофамина. В частности, в указанном документе предлагается указанная композиция в качестве нейропротекторного агента и терапевтически эффективное количество примерно от 0,0625 мг до 6 мг прамипексола в сочетании с до 5000 мг декспрамипексола. Тем не менее, этот документ подчеркивает неблагоприятные эффекты прамипексола из-за его дофаминергического действия, и отдает предпочтение низким дозам прамипексола, что также подтверждается тем же заявителем в почти одновременной заявке WO 2008/113003, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Согласно US 2013/0116292, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, декспрамипексол или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты действуют, замедляя прогрессирование дегенерации нейронов и/или предотвращая гибель нейрональных клеток. Однако в литературе больше не упоминалось об этом возможном заслуживающем внимания действии декспрамипексола.

Синтез декспрамипексола и его фармацевтически приемлемых солей, в частности декспрамипексола дигидрохлорида моногидрата, описан в US 2012/0253047, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

К сожалению, ограничения, связанные с введением прамипексола больным синуклеинопатией, ограничивают его применение в потенциально более высоких нейропротективных дозах, прогнозируемых многими моделями на животных. Во-первых, механизмы, объясняющие его предполагаемое благоприятное влияние на нейротоксичность, связанную с синуклеином, по-прежнему не поддаются полному пониманию. Во-вторых, степень эффекта в модельных исследованиях на животных, как правило, невелика и возникает только при относительно высоких дозах лекарств. Обе ситуации также наблюдались в вышеупомянутом отчете об изменениях экзосомного синуклеина у пациентов с БП, вызванных прамипексомом, которые были связаны с приемом самой высокой (4,5 мг/сутки) одобренной дозы прамипексола (Mirapex Package Insert; Revised July 2016).

В отчете Luo et al. (2016), хотя лечение пациентов с болезнью Паркинсона прамипексомом в утвержденных терапевтических дозах значительно снижало относительную экспрессию альфа-синуклеина (по сравнению со значениями до лечения), величина эффекта была небольшой. Более высокие дозы прамипексола могли бы быть более эффективными, но побочные эффекты, такие как рвота и сильная тошнота, не позволяют использовать более высокие дозы. Например, Corrigan et al. (2000) сообщают, что доза прамипексола 5 мг/сутки, чуть превышающая максимальную рекомендуемую дозу в 4,5 мг/сутки (Инструкция по применению прамипексола, одобренная FDA),

вызывала тошноту у 76% пациентов и рвоту у 39% пациентов. Кроме того, 36% пациентов не смогли завершить исследование, вероятно, из-за невыносимых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

US 2014/0024644 раскрывает ряд сложных эфиров или амидов индол- (или индазол) -карбоновых кислот, этерифицированных или N-замещенных азабициклоалкильными, оксабициклоалкильными или оксаазабициклоалкильными группами, обладающих активностью 5HT₃-антагонистов и, следовательно, полезных для лечения большого числа заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования рецептора 5-HT₃. В частности, этот документ перечисляет ряд расстройств, которые можно лечить с помощью 5-HT₃-антагониста: рвоту, мигрень, наркотическую и алкогольную зависимость, нейродегенеративные и психические расстройства (включая болезнь Паркинсона), желудочно-кишечные расстройства, иммунологические расстройства, атеросклероз и воспаление. Документ также раскрывает возможную комбинацию указанных 5HT₃-антагонистов с большим количеством активных агентов, включая прамипексол, без какой-либо дополнительной информации.

Авторы настоящего изобретения в другом терапевтическом контексте раскрыли возможность увеличения доз ингибитора ацетилхолинэстеразы путем комбинации указанного ингибитора ацетилхолинэстеразы с противорвотным средством, включая 5HT₃-антагонисты, в US 2011/0071135.

В заключение, несмотря на огромную существующую литературу, в частности, Willner et al. 1994, Corrigan et al. 2000, и раскрытия US 2008/0014259, US 2011/0071135 и US 2014/0024644, никому не удалось безопасно повысить эффективность прамипексола, и в настоящее время прамипексол обеспечивает лишь незначительную активность при лечении болезни Паркинсона.

Таким образом, проблема обеспечения безопасного, хронического, эффективного лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, с помощью прамипексола остается нерешенной.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение расширяет терапевтический диапазон для прамипексола, чтобы безопасно обеспечить его полную нейропротекторную эффективность до уровня, при котором задерживается проявление и/или замедляется прогрессирование симптомов в клинически значимой степени у пациентов с БП-подобными расстройствами.

В настоящее время было обнаружено, что 5-HT₃-антагонист, такой как ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, путем снижения или даже устранения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при

высоких дозах прамипексола обеспечивает потенциал прамипексола, модифицирующий синуклеинопатию.

Также было обнаружено, что комбинация 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин с 5-НТЗ-антагонистом, таким как ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, действует путем нормализации нарушенного в случае отсутствия его применения соотношения мономерных и олигомерных видов синуклеинов в экзосомах плазмы, происходящих из ЦНС.

Кроме того, было обнаружено, что с использованием антагониста 5-НТЗ рецептора, также называемого ингибитором 5-НТЗ рецептора или просто 5НТЗ-антагонистом, в постоянной комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, можно лечить пациента, страдающего синуклеинопатией, поддерживая терапевтически эффективную суточную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с минимальными неблагоприятными явлениями.

Кроме того, было обнаружено, что указанный 5НТЗ-антагонист обеспечивает безопасное введение 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в суточной дозе, содержащей дозу (S)-энантиомера, которая может быть выше и даже намного выше, чем максимальная суточная доза прамипексола, рекомендуемая для купирования моторных симптомов болезни Паркинсона. Следовательно, достигается улучшение состояния пациента, страдающего синуклеинопатией, в частности БП, болезнью телец Леви, паркинсоническими нарушениями, связанными с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), и MSA.

В частности, было обнаружено, что защитное действие указанного 5-НТЗ-антагониста позволяет увеличить суточную дозу прамипексола по меньшей мере в четыре раза и до десяти раз от максимальной рекомендуемой и утвержденной дозы, и даже более.

Комбинация 5-НТЗ-антагониста, такого как ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в качестве компонента (a), с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином в качестве компонента (b), действует таким образом, что приводит к нормализации аномального соотношения мономерного и олигомерного видов синуклеина в экзосомах плазмы, происходящих из ЦНС пациентов, страдающих синуклеинопатией.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает комбинацию 5НТЗ-антагониста с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином для применения для лечения синуклеинопатий путем действия, приводящего к нормализации аномального соотношения мономерных и олигомерных видов синуклеина в экзосомах

плазмы, происходящих из ЦНС.

Изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, который включает лечение указанного пациента эффективной суточной дозой 5НТЗ-антагониста в сочетании с терапевтически эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

В соответствии с вариантом осуществления каждый из указанного 5-НТЗ-антагониста и указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина представлен в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем и вводится по отдельности пациенту, нуждающемуся в лечении указанной комбинацией.

В соответствии с другим вариантом осуществления указанный 5НТЗ-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин смешивают вместе и составляют в виде фармацевтической композиции (комбинации с фиксированной дозой), в смеси с фармацевтическим носителем для введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении.

Любой из 5НТЗ-антагонистов, которые, как показано, являются эффективными и предпочтительно утвержденными для профилактики или лечения тошноты и рвоты после химиотерапии рака, можно использовать в комбинации с дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина, которую обычно использует в настоящее время для лечения нейродегенеративных заболеваний, или с дозой, превышающей дозу, используемую в настоящее время для лечения нейродегенеративных заболеваний. Хроническое применение этой комбинации улучшает симптомы синуклеинопатии, одновременно уменьшая или даже устраняя побочные эффекты, вызванные S-энантиомером, который присутствует в указанном 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амине.

Как указано в определениях, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин обозначает активное вещество как таковое, независимо от соли или сольвата указанного активного вещества.

В настоящей заявке выражения «его соли или сольваты» и «его соли и сольваты» в отношении любого из цитируемых 5НТЗ-антагонистов или 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина указывает на то, что соль любого из указанных цитированных 5НТЗ-антагонистов или указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина может быть сольватирована наполнителем, обычно водой.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно, чтобы 5НТЗ-антагонистами были те, которые утверждены для профилактики или лечения тошноты и рвоты после химиотерапии рака. Действительно, неожиданно было показано, что

ингибиторы 5-НТЗ-рецепторов, которые, как известно, блокируют или лечат тошноту, рвоту и диарею, вызванные химиотерапевтическими препаратами, в частности, при введении в высоких дозах, также блокируют желудочно-кишечные побочные эффекты S-энантиомера, содержащегося в указанном 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амине, не влияя на его эффективность при лечении указанной синуклеинопатии.

Это открытие также неожиданно, учитывая, по-видимому, простое решение, найденное авторами настоящего изобретения, потому что, несмотря на тяжесть болезней и тот факт, что как 5-НТЗ-антагонисты, так и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляют собой два семейства препаратов, которые использовались в течение более десяти лет, каждое из которых имело свои собственные показания, до настоящего времени никто не думал, что, сочетая эффективную дозу 5НТЗ-антагониста с эффективной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, можно безопасно улучшить состояние пациентов, страдающих синуклеинопатией, также допуская увеличение дозы S-энантиомера, содержащегося в указанной терапевтической дозе 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в частности, дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Более конкретно, было обнаружено, что в случае прамипексола дигидрохлорида моногидрата комбинация 5НТЗ-антагониста с указанным прамипексола дигидрохлорида моногидратом позволяет вводить терапевтически эффективную дозу прамипексола, которая у многих пациентов будет значительно превышать максимальную рекомендуемую дозу (4,5 мг/сутки) прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения симптомов БП, что повышает его эффективность при лечении пациента, страдающего синуклеинопатией, такой как БП, включая неожиданное и существенное замедление прогрессирования заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения синуклеинопатии, который включает применение у пациента, нуждающегося в указанном лечении, эффективной суточной дозы 5НТЗ-антагониста в сочетании с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

В соответствии с приведенным выше определением выражение «эффективная суточная доза прамипексола» относится к эффективной суточной дозе прамипексола у детей или взрослых, соответствующей (то есть эквивалентной) по меньшей мере утвержденной суточной дозе прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения болезни Паркинсона. Однако настоящим указывается, что «эффективная суточная доза прамипексола», как определено выше, в сочетании с 5НТЗ-антагонистом обеспечивает

безопасное введение утвержденной суточной дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения болезни Паркинсона без каких-либо неблагоприятных явлений, а также позволяет безопасно назначать суточные дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата, которые превышают, а также намного превышают указанные утвержденные дозы.

Обычно согласно настоящему изобретению «эффективная суточная доза прамипексола» составляет от 0,375 мг до 42 мг. В случае (R)/(S)-смеси «эффективная суточная доза S-энантиомера» составляет от 0,375 мг до 42 мг и относится к суточной дозе (S)-энантиомера, которая присутствует, и следовательно вводится с указанной (R)/(S)-смесью.

Фармацевтически приемлемые соли 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амината также включены в настоящее изобретение. Иллюстративные примеры этих солей включают соли присоединения кислоты с минеральными кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, угольная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное. Сольватационным агентом обычно является вода.

В соответствии с вариантом осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, содержащую компонент (a) 5HT₃-антагонист, в дозе по меньшей мере такой же высокой, как доза для детей или взрослых, которая имеет доказанную эффективность или утверждена для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты, или для профилактики вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, а также эффективную дозу компонента (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амината.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение относится к 5HT₃-антагонисту в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5HT₃-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для введения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, также в фармацевтической композиции, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с этим вариантом осуществления указанный 5HT₃-антагонист

присутствует в указанной композиции в количестве / дозированной форме, по меньшей мере столь же высоких, что и в дозе/дозированной форме для детей или взрослых, утвержденных для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты, или для профилактики вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, в смеси с фармацевтическим носителем для использования с целью профилактики или лечения побочных эффектов прамипексола при лечении болезни Паркинсона. Количество 5НТЗ-антагониста / стандартная доза в указанной композиции составляет от 1 мкг до 300 мг.

В соответствии с тем же вариантом осуществления указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин присутствует в указанной композиции в количестве/дозированной форме от 0,125 мг до 3000 мг. Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в указанной композиции в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг, от 0,125 мг до 20 мг или от 1,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, согласно этому варианту осуществления изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей в качестве компонентов:

(а) 5НТЗ-антагонист в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его мезилата моногидрата, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 1,5 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида дигидрата, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 2 мг до 32 мг, обычно от 2 мг до 16 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 0,1 мг до 2 мг, обычно от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида, в количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 2,5 мкг до 100 мкг, обычно от 5 мкг до 20 мкг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в

количестве/ единичной дозе, эквивалентных от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг или от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Для применения, особенно в начале лечения, указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват из компонента (b) предпочтительно присутствует в указанной композиции в количестве, эквивалентном от 1,5 мг до 20 мг, от 1,6 мг до 20 мг, от 1,625 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для применения прамипексола в более высоких дозах указанный прамипексол может присутствовать в указанной композиции в количестве, эквивалентном более широкому диапазону, выбранному из группы, состоящей из от более чем 1,5 мг до 45 мг, от 1,6 мг до 45 мг, от 1,625 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг. Предпочтительно, указанный прамипексол может присутствовать в указанной композиции в количестве, эквивалентном более широкому диапазону, выбранному из группы, включающей от более 1,5 мг до 42 мг, от 1,6 мг до 42 мг, от 1,625 мг до 42 мг, от 3 мг до 42 мг, от более 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг.

В указанной комбинации указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват могут присутствовать в указанной фармацевтической композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 1,6 мг до 10 мг или от 6,5 мг до 10 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для состава с немедленным высвобождением. Для введения прамипексола в более высоких дозах указанное количество на единичную дозу с немедленным высвобождением будет эквивалентно от 1,6 мг до 21 мг или от 6,5 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В указанной комбинации указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват также могут присутствовать в указанной фармацевтической композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от более 4,5 мг до 20 мг или от более 6 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для состава с пролонгированным

высвобождением. Для применения прамипексола в более высоких дозах указанное количество на единичную дозу с пролонгированным высвобождением будет эквивалентно от более 4,5 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Предпочтительно указанное количество на единичную дозу с пролонгированным высвобождением будет эквивалентно от более 4,5 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с этим вариантом осуществления изобретение также относится к вышеуказанному компоненту (а) 5НТЗ-антагонисту в вышеуказанной фармацевтической композиции в указанной выше дозе на единичную дозу, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения синуклеинопатии, в комбинации с вышеуказанным компонентом (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином в вышеуказанной фармацевтической композиции в указанной выше дозе на единичную дозу.

Согласно другому аспекту этого варианта осуществления изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) 5НТЗ-антагонист в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, в количестве по меньшей мере столь же высоком, что и в дозе/единичной дозе, одобренной для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты, или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

(b) прамипексола дигидрохлорид моногидрат в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорид моногидрат, в количестве/ единичной дозе, по меньшей мере таких же, как количество/ единичная доза, одобренные для лечения болезни Паркинсона, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В указанной комбинации компонент (а) присутствует в указанной композиции в количестве от 1 мкг до 300 мг, а компонент (b) прамипексола дигидрохлорид моногидрат присутствует в количестве от 0,125 мг до 45 мг или от 1,5 мг до 22,5 мг. Предпочтительно, компонент (а) присутствует в указанной композиции в количестве от 1 мкг до 300 мг, а компонент (b) прамипексол дигидрохлорид моногидрат присутствует в количестве от 0,125 мг до 42 мг или от 1,5 мг до 20 мг.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретение обеспечивает применение 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, включающего фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист в количестве/ единичной дозе, по меньшей мере

столь же высоких, как те, которые признаны эффективными для детей или для взрослых, или утверждены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты, или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, в смеси с фармацевтическим носителем, для предотвращения или лечения побочных эффектов 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата при лечении болезни Паркинсона.

Как указано выше, количество/ единичная доза 5НТЗ-антагониста по меньшей мере настолько же высоки, как доза для детей или взрослых с доказанной эффективностью, или утвержденная для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, и может быть до 6 раз выше указанной дозы.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию с фиксированной дозой, включающую фармацевтическую композицию, содержащую 5НТЗ-антагонист, в количестве/ единичной дозе, которые по меньшей мере так же высоки, как доза для детей или взрослых с доказанной эффективностью, или утвержденная для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, в качестве компонента (а), и эффективную дозу/ единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу для немедленного высвобождения будет составлять от 1,5 мг до 1500 мг в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с 5НТЗ-антагонистом). Вышеуказанный диапазон может быть включен в более широкий диапазон доз, включающий более низкие дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу немедленного высвобождения. Указанный более широкий диапазон доз 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу может составлять от 0,125 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 1500 мг.

Доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси на единичную дозу для немедленного высвобождения будет составлять от 50 мг до 1500 мг, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом). Вышеуказанный диапазон включает количество (S)-энантиомера от 0,125 мг до 10 мг на единичную дозу для немедленного высвобождения. Для введения прамипексола в более высоких дозах вышеуказанный диапазон будет составлять от 0,125

мг до 21 мг, предпочтительно от 6,5 мг до 21 мг на единичную дозу для немедленного высвобождения.

Обычно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, диапазон доз составляет от 0,125 мг до 10 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 10 мг или от 6,5 мг до 10 мг на единичную дозу для немедленного высвобождения, в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с 5НТЗ-антагонистом). Для введения прамипексола в более высоких дозах указанный диапазон доз будет составлять от 0,125 мг до 21 мг, обычно от 6,5 мг до 21 мг.

Если 5НТЗ-антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат, доза ондансетрона на единичную дозу для немедленного высвобождения в сочетании с прамипексола дигидрохлорида моногидратом будет эквивалентна от 2 мг до 32 мг, от 4 мг до 32 мг или от 4 мг до 16 мг основания ондансетрона.

Количество/ единичная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в составе для пролонгированного высвобождения, включая композиции с замедленным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, будет составлять от 3 мг до 3000 мг, в зависимости от переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом).

Количество/ единичная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси в составе для пролонгированного высвобождения, включая композиции для пролонгированного высвобождения и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, будут находиться в диапазоне от 150 мг до 3000 мг, обычно от 300 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество/ единичную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 45 мг, или от более 6 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; предпочтительно от 0,375 мг до 42 мг или от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от переносимости (в комбинации с 5НТЗ-антагонистом).

Обычно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, диапазон доз/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будут составлять от 3 мг до 20 мг. Предпочтительно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, указанный диапазон доз/ единичная доза пролонгированного высвобождения будут эквивалентны от более 4,5 мг до 45 мг или от более 6 мг до 45 мг, в некоторых случаях от

более 4,5 мг до 22,5 мг, предпочтительно от более 6 мг до 22,5 мг или от 6,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Предпочтительно, указанный диапазон доз/единичная доза пролонгированного высвобождения будут эквивалентны от более 4,5 мг до 42 мг или от более 6 мг до 42 мг, в некоторых случаях от более 4,5 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если 5-HT₃ антагонистом является ондансетрон, количество/единичная доза для пролонгированного высвобождения будут составлять от 8 до 32 мг.

Если 5-HT₃ антагонистом является доласетрон, количество/единичная доза в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином в вышеуказанном количестве/единичной дозе будет находиться в диапазоне от 1,5 мг до 200 мг, предпочтительно от 20 мг до 200 мг (в доласетрона мезилате).

Обычно в способе (или применении) для лечения синуклеинопатии согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, обычно в фармацевтической композиции композицию в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем применяют у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в суточной дозе от 1,5 мг до 3000 мг. На практике указанную суточную дозу выбирают из группы, состоящей из:

- прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

- рацемата или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе от 3 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, включая суточную дозу (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентную от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и суточную дозу (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентную от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата); и

- (R)/(S)-смеси в суточной дозе от 150 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, указанная суточная доза представляет собой дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в дозе, эквивалентной от 150 мг до 3000 мг минус (от 1,5 до 42 мг) прамипексола дигидрохлорида моногидрата).

В способе (или применении) для лечения синуклеинопатии согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-

смеси, обычно в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, применяют у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в суточной дозе от 1,5 мг до 3000 мг или от 3,0 мг до 3000 мг; включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 45 мг, предпочтительно, включая суточную дозу (S)-энантиомера от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и более предпочтительно, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В другом варианте осуществления в способе (или применении) для лечения синуклеинопатии согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси находится в фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением или трансдермальных терапевтических системах, таких как трансдермальные пластыри, и вводится пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, в суточной дозе от 150 мг до 3000 мг или от 300 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно, включая суточную дозу (S)-энантиомера от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. В указанном способе (или применении) согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин вводят указанному пациенту в комбинации с 5НТЗ-антагонистом. Благодаря присутствию 5НТЗ-антагониста в комбинации, предпочтительно указанный диапазон суточной дозы может включать суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от более 4,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Согласно конкретному варианту осуществления, в указанном способе (или применении) указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, который вводят указанному пациенту в суточной дозе от более 4,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг. Согласно этому варианту осуществления в указанном способе (или применении) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин вводят указанному пациенту в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Если 5-НТЗ-антагонистом является ондансетрон, указанный ондансетрон применяют у указанного пациента в виде ондансетрона гидрохлорида дигидрата в суточной дозе, которая эквивалентна от 4 мг до 32 мг основания ондансетрона.

Если 5-НТЗ-антагонистом является доласетрон, указанный доласетрон применяют у указанного пациента в виде доласетрона мезилата моногидрата в суточной дозе от 1,5 мг

до 200 мг, предпочтительно в пероральной дозе от 20 до 200 мг (в доласетрона мезилате).

В настоящей заявке диапазоны доз прамипексола на единичную дозу включают эффективные дозы прамипексола, используемые в настоящее время для лечения БП, и также включают низкие дозы, которые можно вводить, особенно в случае начального титрования суточной дозы прамипексола. Однако в соответствии с настоящим изобретением терапевтически эффективный режим дозирования прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата при безопасном лечении синуклеинопатий с помощью вышеописанной комбинации, включая комбинации с фиксированной дозой, может быть эквивалентен более 4,5 мг/сутки, а также более 6 мг/сутки (до 45 мг/сутки) прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Таким образом, изобретение также обеспечивает новые фармацевтические композиции в стандартной лекарственной форме, содержащие активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из:

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу немедленного высвобождения, эквивалентной от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу пролонгированного высвобождения, эквивалентной от более чем 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Изобретение также обеспечивает новые фармацевтические композиции в стандартной лекарственной форме, содержащие активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из:

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу для немедленного высвобождения, эквивалентной от более чем 6 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу для пролонгированного высвобождения, эквивалентной от более чем 6 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Подробное описание изобретения

Как суммировано выше, настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, включая комбинации с фиксированной дозой, компонента (a) 5НТЗ-антагониста с компонентом (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, и её применение для лечения синуклеинопатии у пациента. В частности, изобретение

обеспечивает:

- способ лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, который включает лечение указанного пациента 5НТЗ-антагонистом в сочетании с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином;

- 5НТЗ-антагонист для применения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином при лечении пациента, страдающего синуклеинопатией;

- применение 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином; и

- комбинацию с фиксированной дозой, включающую фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащую компонент (а) 5НТЗ-антагонист и компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

5НТЗ-антагонист

Как указано выше, любой из 5НТЗ-антагонистов, раскрытых в литературе, может быть использован в комбинации с суточной дозой вышеуказанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазола-2-амина.

Долговременное использование этой комбинации замедляет прогрессирование синуклеинопатического расстройства путем смягчения или даже устранения побочных эффектов, вызванных прамипексолом, как таковым или в качестве (S)-энантиомера в рацемате или в (R)/(S)-смеси, и таким образом, позволяет использовать высокие дозы и, следовательно, более нейропротекторные дозы прамипексола.

Указанный 5НТЗ-антагонист обычно выбирают среди тех, которые обладают доказанной эффективностью или утверждены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

5НТЗ-антагонист предпочтительно выбран из группы, состоящей из 5-метил-2-[(4-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-1-она (алосетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытых в US 5360800; (±)-6-хлор,3,4-дигидро-4-метил-3-оксо-N-(хинуклидинил)-2Н-1,4-бензоксазин-8-карбоксамид (азасетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытых в US 4892872; [(1S,5R)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]3,5-дихлорбензоата (бемесетрона, CAS: 40796-97-2); (10R)-10-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-5,6,9,10-тетрагидро-4Н-пиридо

(3,2,1-JK)карбазол-11-она (силансетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его моногидрата гидрохлорида, раскрытого в US 4939136; (3R)-10-оксо-8-азатрицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундец-5-ил-1H-индол-3-карбоксилата (доласетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его моногидрата монометансульфоната, раскрытого в US 4906755; (+)-(R)-8,9-дигидро-10-метил-7-[(5-метилимидазол-4-ил)метил]пиридо[1,2-а]индол-6(7H)-она (фабесетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида или малеата, раскрытых в US 5141945; 1-метил-N-((1R,3r,5S)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (гранисетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытого в US 4886808; 2,3-дигидро-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-оксо-1H-бензимидазол-1-карбоксамид (итасетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытого в US 5223511; 1-фенилметил-2-(1-пиперазинил)-1H-бензимидазола (лерисетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытого в US 5266665, и трансдермального препарата из US 6368007; 6-фтор-5-метил-2-[(5-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-1-она (луросетрона, CAS 128486-54-4) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его мезилата (GR 87442 N); (±)1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-она (ондансетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида дигидрата, раскрытого в US 4695578; (3aS)-2-[(S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1-оксо-1H-бенз[де]изохинолина (палоносетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытого в US 5202333; 1-метилиндол-3-ил-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-бензимидазол-5-ил]метанона (рамосетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его фумарата, раскрытого в US 5344927; эндо-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-3,3-диметил-индол-1-карбоксамид (3,3-диметил-N-1 α H,5 α H-тропан-3 α -ил-1-индолинкарбоксамид, рикасетрона, CAS 117086-68-7) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида; (3-эндо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илового эфира 1H-индол-3-карбоновой кислоты (3-тропанилиндол-3-карбоксилата, трописетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытого в US 4789673; и 5-хлор-2,2-диметил-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбоксамид (затосетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его малеата, раскрытого в US 5563148; раскрытия всех патентов США, процитированных в

этом параграфе, включены в настоящий документ посредством ссылки во все полноте.

Предпочтительно, указанный 5HT₃-антагонист выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, палонсетрона и фармацевтически приемлемых солей и сольватов, рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей этих предпочтительных 5HT₃-антагонистов включают соли присоединения кислот с минеральными кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и соли присоединения кислот с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное. Сольватационным агентом обычно является вода.

Антагонисты 5HT₃-рецептора, которые одобрены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для предотвращения вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, особенно полезны в соответствии с настоящим изобретением. В частности, азасетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в таблетках по 10 мг и во флаконах по 10 мг для внутривенных инъекций; доласетрона монометансульфоната моногидрат (также называемый доласетрона мезилатом), коммерчески доступный в таблетках с максимальной дозой 200 мг и во флаконах по 12,5 мг/0,625 мл; гранисетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в таблетках с максимальной дозой 2,24 мг; ондансетрона гидрохлорида дигидрат, коммерчески доступный в таблетках с максимальной дозой 10 мг и в растворе 2 мг/мл (виде основания ондансетрона), доступном в многодозовых флаконах по 20 мл; палонсетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в таблетках по 0,56 мг и во флаконах по 0,075 мг/1,5 мл или по 0,25 мг/5 мл (в виде основания палонсетрона); рамосетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в дозе 0,15 мг/мл для инъекций и в пероральных таблетках по 0,1 мг; и трописетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в капсулах по 5,64 мг, во флаконах по 2,256 мг/2 мл для внутривенных инъекций и во флаконах по 5,64 мг для внутривенных или подкожных инъекций; являются особо предпочтительными 5HT₃-антагонистами.

Согласно настоящему изобретению 5HT₃-антагонист используют в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5HT₃-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и применяют в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином суточной дозе от 3 мг до 300 мг, в частности, с прамипексола дигидрохлорида моногидратом в суточной дозе от 0,375 мг до 45 мг, предпочтительно в суточной дозе от 0,375 мг до 42 мг.

Так, например, пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, которую применяют хронически в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, может содержать 5HT₃-антагонист, выбранный из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 15 мг до 40 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 25 мг до 200 мг доласетрона мезилата, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 75 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 8 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 16 мг, обычно от 2 мг до 8 мг основания ондансетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 6 мг до 64 мг, обычно от 6 до 32 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 0,75 мг до 2 мг основания палонсетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,05 мг до 0,2 мг рамосетрона гидрохлорида, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 0,05 до 0,2 мг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 7,5 мг до 20 мг основания трописетрона.

Предпочтительно указанный 5HT₃-антагонист выбран из группы, состоящей из азасетрона гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 10 мг, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 15 мг до 40 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона мезилата, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от

25 мг до 200 мг доласетрона мезилата, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 75 мг до 200 мг; гранисетрона гидрохлорида в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 16 мг, обычно от 2 мг до 8 мг; ондансетрона гидрохлорида дигидрата в количестве, эквивалентном от 0,5 мг до 32 мг, обычно от 2 мг до 32 мг, от 2 мг до 16 мг или от 2 мг до 8 мг основания ондансетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 6 мг до 64 мг, обычно от 6 мг до 32 мг основания ондансетрона; палонсетрона гидрохлорида в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 0,75 мг до 2 мг основания палонсетрона; рамосетрона гидрохлорида в количестве на единичную дозу от 0,05 мг до 0,2 мг для введения в суточной дозе от 0,05 мг до 0,2 мг; и трописетрона гидрохлорида в количестве, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона, для введения в суточной дозе, эквивалентной от 7,5 мг до 20 мг основания трописетрона.

Композиция, содержащая 5НТ3-антагонист, как показано выше, предназначена для введения пациенту, страдающему синуклеинопатией, в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, также в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг, в частности, в виде (R)/(S)-смеси, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 50 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, где указанное количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; в виде рацемата в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 90 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; или в виде прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Предпочтительно указанное количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; в виде рацемата в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; или в виде прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме, содержащая 5НТ3-антагонист, как показано выше, может содержать другой активный ингредиент, в частности 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, совместно представленный в составе с указанным 5НТ3-антагонистом, в смеси с фармацевтическим

носителем или наполнителем в комбинации с фиксированной дозой.

6-Пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

Как указано в приведенных выше определениях, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из:

- прамипексола, то есть (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов;
- рацемата, то есть (R,S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов; и
- (S)/(R)-смеси, то есть смесь (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, обычно в фармацевтической композиции, например, как описано в US 2008/0014259, содержащей терапевтически эффективное количество (S)-энантиомера, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей или сольватов 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин получены из неорганических или органических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, гликолевая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, фенилуксусная кислота, глутаминовая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая (изетионовая) кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-амино-бензолсульфоновая (сульфаниловая) кислота, 2,6-нафталиндисульфоновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота и памоевая (эмбоновая) кислота. Сольватационным наполнителем обычно является вода.

В случае прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата коммерческий прамипексола дигидрохлорида моногидрат предпочтительно представляет собой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин. Например, стабильные фармацевтические композиции, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в WO 2012/0140604 и в WO 2008/122638, включенных в настоящее описание в посредством во всей своей полноте; и композиции с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в US 8399016, включенном в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, могут быть полезны для применения в комбинации с 5-НТЗ-антагонистом для лечения

синуклеинопатии.

Рацемат и прамипексол, описанные в US 4886812, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, представляют собой полезный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин для лечения синуклеинопатии в сочетании с 5HT3-антагонистом.

(S)/(R) -смесь, то есть фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов и терапевтически эффективное количество (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, как описано в US 2008/0014259, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, также представляет собой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, пригодный для лечения синуклеинопатии.

Для лечения синуклеинопатий в комбинации с 5HT3-антагонистом, как показано в разделе «5HT3-антагонист» выше, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанную композицию применяют у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в суточной дозе от 0,375 мг до 3000 мг в комбинации с 5HT3-антагонистом в суточной дозе от 1 мкг до 300 мг.

Согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин предпочтительно выбран из группы, состоящей из:

- (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (INN: прамипексол) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его дигидрохлорида моногидрата (USAN: прамипексол гидрохлорид) в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и предпочтительно от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

- (R,S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (рацемата) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 90 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, включая количество на единичную дозу (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и количество на единичную дозу (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-

тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата) и предпочтительно от 0,25 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, включая количество на единичную дозу (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и количество на единичную дозу (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата); и

- (R)/(S)-смеси, т.е. фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 50 мг до 3000 мг, предпочтительно до от 150 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, где указанное количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, что указанное количество на единичную дозу составляет количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и количество (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу, эквивалентное от 50 мг, предпочтительно от 150 мг до 3000 мг за вычетом (от 0,125 мг до 45 мг) прамипексола дигидрохлорида моногидрата), и предпочтительно от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата (таким образом, очевидно, количество на единичную дозу состоит из количества (S)-энантиомера, эквивалентного от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и количества (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу, эквивалентного от 50 мг, предпочтительно от 150 мг до 3000 мг минус (от 0,125 мг до 42 мг) прамипексола дигидрохлорида моногидрата).

В указанных однодозовых лекарственных формах количество прамипексола или (S)-энантиомера в рацемате или в (R)/(S)-смеси на единичную дозу обычно эквивалентно от более 1,5 мг до 45 мг, и предпочтительно от более 1,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг и предпочтительно от более 4,5 мг до 42 мг, более предпочтительно от более 6 мг до 45 мг, и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг, и даже более предпочтительно от более 6,5 мг до 45 мг, и предпочтительно от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Таким образом, в соответствии с первым вариантом осуществления настоящее изобретение обеспечивает соответствующие лекарственные формы прамипексола, обычно фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, включающую активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из:

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу для немедленного высвобождения, эквивалентную от более 6 мг до 22,5 мг или от 6,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и предпочтительно от более 6 мг до 21 мг или от 6,5 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов в расчете на единичную дозу для пролонгированного высвобождения, эквивалентную от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг, или от 6,5 мг до 42 мг,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с первым аспектом этого первого варианта осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата, выбранном из группы состоящий из 6,5 мг; 7 мг; 8 мг; 9,5 мг; 10 мг; 12 мг; 14 мг; 15 мг; 17,5 мг; 21 мг и 22,5 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в композиции для немедленного высвобождения.

Согласно второму аспекту этого первого варианта осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу в прамипексола дигидрохлорида моногидрате, выбранном из группы состоящий из 6,5 мг; 7 мг; 8 мг; 9,5 мг; 10 мг; 11 мг; 13,5 мг; 15 мг; 16,5 мг; 18 мг; 20 мг; 22,5 мг; 25 мг; 27 мг; 30 мг; 32 мг; 35 мг; 37 мг; 40 мг; 42 мг и 45 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в составе для пролонгированного высвобождения.

Как указано выше, суточная доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением эквивалентна от 0,375 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Указанный диапазон суточной дозы включает:

- низкие дозы, обычно эквивалентные утвержденным в настоящее время дозам от 0,375 мг до 1,5 мг, вводимые пациенту, страдающему синуклеинопатией, в комбинации с 5НТЗ-антагонистом в течение периода титрования в начале лечения;

- эквиваленты утвержденных в настоящее время доз, обычно от 1,5 мг до 4,5 мг, безопасно вводимые пациенту в комбинации с 5НТЗ-антагонистом, в соответствии с

действующими протоколами; и не вызывающие побочных эффектов из-за присутствия указанного 5НТЗ-антагониста;

- эквиваленты более высоких (обычно от более 4,5 мг до 6 мг) и даже намного более высоких (обычно от более 6 мг до 45 мг и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг) доз, способных объективно улучшить состояние указанного пациента, и обеспечивающих нейропротекторную активность, predeterminedенную исследованиями на животных моделях.

В соответствии со вторым вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соответствующим лекарственным формам (R, S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (рацемата), обычно фармацевтическим композициям, содержащим активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из:

- указанной дозы рацемата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единичную дозу для немедленного высвобождения, эквивалентной от более 12 мг до 45 мг или от 13 мг до 45 мг, и предпочтительно от более 12 мг до 42 мг или от 13 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- указанной дозы рацемата или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов на единичную дозу для пролонгированного высвобождения, эквивалентной от более 12 мг до 90 мг или от более 13 мг до 90 мг, и предпочтительно от более 12 мг до 84 мг, или от 13 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Суточная доза (R,S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли (рацемата) в соответствии с настоящим изобретением эквивалентна от 0,75 мг до 90 мг, и предпочтительно от 0,75 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с третьим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к подходящей (R)/(S)-смеси, состоящей из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активных ингредиентов (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в общем количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, предпочтительно от 150 мг до 3000 мг, причем указанное общее количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от более 6 мг до 45 мг и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с аспектом этого третьего варианта осуществления настоящее изобретение предлагает соответствующую (R)/(S)-смесь, выбранную из группы,

состоящей из:

- фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активных ингредиентов (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в общем количестве на единичную дозу от 50 мг до 1500 мг, предпочтительно от 150 мг до 1500 мг, причем указанное общее количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от более 6 мг до 22,5 мг и предпочтительно от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в композиции для немедленного высвобождения; и

- фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активных ингредиентов (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в общем количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, предпочтительно от 150 мг до 3000 мг, причем указанное общее количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от более 6 мг до 45 мг и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в композиции для пролонгированного высвобождения.

Суточная доза указанной (R)/(S)-смеси составляет от 150 до 3000 мг, предпочтительно от 300 до 3000 мг, причем указанная суточная доза включает (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 42 мг, преимущественно от более 6 мг до 45 мг и предпочтительно от более 6 мг до 42 мг, и еще более предпочтительно от более 6,5 мг до 45 мг, и предпочтительно от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, приготовленный в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более 6 до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанная композиция предназначена для введения пациенту, страдающему синуклеинопатией, в суточной дозе от более 6 мг до 42 мг в комбинации с 5НТ3-антагонистом.

В соответствии с другим конкретным вариантом осуществления указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, приготовленный в виде фармацевтической

композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанная композиция предназначена для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, в суточной дозе от более 6 мг до 45 мг в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Предпочтительно указанный 5НТЗ-антагонист является одним из утвержденных 5НТЗ-антагонистов, проиллюстрированных в разделе «5НТЗ-антагонист», в количестве на единичную дозу, как показано в указанном разделе, в конкретных вариантах осуществления ондансетроном или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или доласетроном или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Первый аспект изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к способу безопасного замедления или даже отмены прогрессирования заболевания у пациентов, страдающих синуклеинопатией и получающих 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин путем одновременного и хронического применения у указанных пациентов 5НТЗ-антагониста.

Более конкретно, изобретение предлагает способ лечения синуклеинопатии у пациента, который включает применение у указанного пациента, нуждающегося в указанном лечении, эффективной суточной дозы 5НТЗ-антагониста в сочетании с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

При осуществлении способа по настоящему изобретению суточная доза этих 5НТЗ-антагонистов по меньшей мере является столь же высокой, как и та, которая предотвращает или лечит тошноту и рвоту у детей или взрослых пациентов, перенесших хирургическую операцию или химиотерапию рака, в соответствии с действующими протоколами для указанного лечения или профилактики. Указанная суточная доза обычно составляет от 1 мкг до 300 мг.

Как указано выше, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из рацемата, прамипексола и (R)/(S)-смесей и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Количества на единичную дозу и суточные дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин показаны выше в разделе «6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин». Указанная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу состоит или включает количество (S)-

изомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Указанная суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина состоит или включает суточную дозу (S)-изомера, эквивалентную от 0,375 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Предпочтительно указанная суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина состоит или включает терапевтически эффективную суточную дозу (S)-изомера, эквивалентную от более чем 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида дигидрата.

Указанная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина на единичную дозу также может состоять или включать количество (S)-изомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от более 6 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Указанная суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина состоит из или включает суточную дозу (S)-изомера, эквивалентную от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, Предпочтительно, указанная суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина состоит или включает терапевтически эффективную суточную дозу (S)-изомера, эквивалентную от более чем 6 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида дигидрата.

Согласно варианту осуществления 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из:

- (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина (INN: прамипексол) и его фармацевтически приемлемых солей, в частности его дигидрохлорида моногидрата (USAN: прамипексола гидрохлорид) в количестве/единичной дозе, эквивалентной от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, для применения в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

- (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина (INN: прамипексол) и его фармацевтически приемлемых солей, в частности его дигидрохлорида моногидрата (USAN: гидрохлорид прамипексола) в количестве/единичной дозе, эквивалентной от 0,125 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, для применения в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 22,5 мг, предпочтительно от более 6 мг до 22,5 мг или от 6,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

- (R,S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина (рацемата) и его фармацевтически приемлемых солей в количестве/единичной дозе от 0,25 мг до 84 мг, причем указанная доза включает количество S-энантиомера на единичную дозу,

эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг, предпочтительно от более 12 мг до 42 мг или от 13 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, вводимого в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно от более 12 мг до 42 мг или от 13 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- (S)/(R)-смеси, которая представляет собой фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащей 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, предпочтительно от 150 мг до 3000 мг, причем указанная доза включает количество S-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, вводимого в суточной дозе от 150 мг до 300 мг, предпочтительно от 300 мг до 3000 мг или от 450 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Обычно в способе (или применении) для лечения синуклеинопатии по настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем применяют у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в суточной дозе от 1,5 до 3000 мг. В указанном способе (или применении) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют у указанного пациента в комбинации с 5НТЗ-антагонистом. Как указано выше, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин может представлять собой прамипексол, рацемат или (R)/(S)-смесь.

Для этого применения 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из прамипексола, рацемического 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и (R)/(S)-смеси готовят в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, включающей вышеуказанный соответствующий диапазон количеств на единичную дозу каждого из них, каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанная композиция может быть изготовлена в соответствии с известными технологиями, например, как описано в патентных документах WO 2012/0140604, WO 2008/122638, US 2013/0116292, US 7285669 и US 2008/0014259 (US 8017598), все раскрытия которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Согласно варианту осуществления:

- указанный 5НТЗ-антагонист выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, в суточной

дозе, эквивалентной от 15 мг до 20 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его мезилата моногидрата, в суточной дозе, эквивалентной от 75 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 8 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида дигидрата, в суточной дозе, эквивалентной от 6 мг до 32 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, в суточной дозе, эквивалентной от 0,1 мг до 2 мг, предпочтительно от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, в суточной дозе, эквивалентной от 75 мкг до 100 мкг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, в суточной дозе, эквивалентной от 7,5 мг до 20 мг основания трописетрона; и

- указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 42 мг, в частности от более чем 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, или

- указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, в частности от более чем от 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, в частности от 1,5 мг до 20 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 20 мг, более предпочтительно от более 4,5 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 22,5 мг, в частности от 1,5 мг до 22,5 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 22,5 мг, более предпочтительно от более 4,5 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 22,5 мг или от 6,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Согласно предпочтительному варианту осуществления в способе по настоящему изобретению 5НТ3-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат,

а 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляют собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

Согласно конкретному варианту осуществления в указанном способе (или применении) указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, который применяют у указанного пациента в суточной дозе от 1,5 мг до 42 мг, в некоторых случаях от 1,5 мг до 20 мг. Согласно этому варианту осуществления в указанном способе (или применении) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют у указанного пациента в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Согласно предпочтительному аспекту этого конкретного варианта осуществления прамипексола дигидрохлорида моногидрат находится в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу, составляющем от более 4,5 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 21 мг или от 6,5 мг до 21 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в препарате для немедленного высвобождения. Указанную композицию применяют у указанного пациента в комбинации с 5НТЗ-антагонистом два или три раза в сутки до максимальной суточной дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата 42 мг.

Другой предпочтительный аспект этого конкретного варианта осуществления включает прамипексола дигидрохлорида моногидрат в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу, составляющем от более 4,5 мг до 22,5 мг, предпочтительно от более чем 6 мг до 22,5 мг или от 6,5 мг до 22,5 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в препарате для немедленного высвобождения. Указанную композицию применяют у указанного пациента в комбинации с 5НТЗ-антагонистом два или три раза в сутки до максимальной суточной дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата 45 мг.

Согласно другому предпочтительному аспекту этого конкретного варианта осуществления прамипексола дигидрохлорида моногидрат находится в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу, составляющем от более 4,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в составе для пролонгированного высвобождения. Указанную композицию применяют у

указанного пациента один раз в сутки в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Другой предпочтительный аспект этого конкретного варианта осуществления включает прамипексола дигидрохлорида моногидрат в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу, составляющем от более 4,5 мг до 45 мг, предпочтительно от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в составе для пролонгированного высвобождения. Указанную композицию применяют у указанного пациента один раз в сутки в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Предпочтительно в способе лечения синуклеинопатии у пациента в соответствии с настоящим изобретением указанный 5НТЗ-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат в эффективной суточной дозе (в ондансетроне) от 4 мг до 32 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в эффективной суточной дозе от 1,5 мг до 42 мг, в некоторых случаях от 1,5 мг до 20 мг. Более конкретно, в указанном способе указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией, в терапевтически эффективной суточной дозе от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг, в некоторых случаях от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг.

Второй аспект изобретения

Согласно второму аспекту изобретение относится к 5НТЗ-антагонисту для применения в сочетании с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином при лечении синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В частности, этот второй аспект настоящего изобретения обеспечивает 5НТЗ-антагонист в количестве от 1 мкг до 300 мг для применения в комбинации с суточной дозой указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин от 0,375 мг до 3000 мг для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

Согласно варианту осуществления указанный 5НТЗ-антагонист, обычно в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг, предназначен для применения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазолом-2-амином в виде (R)/(S)-смеси в суточной дозе от 50 мг до 3000 мг, от 150 мг до 3000 мг или от 300 мг до 3000 мг, причем указанная суточная доза включает дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также может быть рацематом в суточной дозе, эквивалентной от 0,75 мг до 84 мг, предпочтительно от более 12 мг до 42 мг или от 13 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также может быть рацематом в суточной дозе, эквивалентной от 0,75 мг до 90 мг, предпочтительно от более 12 мг до 45 мг или от 13 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Предпочтительно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 20 мг, преимущественно от более 4,5 мг до 20 мг, более предпочтительно от 4,8 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с этим вторым аспектом фармацевтическая комбинация содержит 5НТЗ-антагонист 3 в дозе, по меньшей мере такой же высокой, как доза для детей или взрослых, имеющая доказанную эффективность или утвержденная для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, а также эффективную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

Предпочтительно, в указанной комбинации указанный 5НТЗ-антагонист выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов; а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, безопасно применяемый у пациента, страдающего синуклеинопатией, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно в терапевтически эффективной суточной дозе от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг.

В указанной комбинации с указанным 5НТЗ-антагонистом прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в некоторых случаях применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией, в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 20 мг, от 1,6 мг до 20 мг, от 1,625 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 4,8 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг, или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для их применения для лечения синуклеинопатий каждый из 5НТЗ-антагониста и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина готовят в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В частности, согласно этому второму аспекту, фармацевтическая комбинация содержит в качестве компонентов:

(а) 5НТЗ-антагонист в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/ единичной форме, эквивалентном от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его мезилата моногидрата, в количестве/ единичной форме, эквивалентном от 1,5 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида дигидрата, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2 мг до 32 мг, обычно от 2 мг до 16 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 0,1 мг до 2 мг, обычно от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2,5 мкг до 100 мкг, обычно от 5 мкг до 20 мкг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг, обычно от более 1,5 мг до 42 мг, от более 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, или

прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, обычно от более 1,5 мг до 45 мг, от более 4,5 мг

до 45 мг, от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Полученные таким образом фармацевтические композиции одновременно или последовательно вводят пациенту, страдающему синуклеинопатией.

Применение в соответствии с настоящим изобретением осуществляют в условиях, проиллюстрированных в настоящей заявке выше, для осуществления способа лечения.

Третий аспект изобретения

В соответствии с третьим аспектом изобретение относится к применению 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

Любой 5НТЗ-антагонист, описанный в разделе «5НТЗ-антагонист», можно использовать для приготовления указанного медикамента, который следует применять у указанного пациента, в комбинации с эффективной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина, показанного в разделе «6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин».

Предпочтительно, указанный 5НТЗ-антагонист выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов; а 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В комбинации с указанным 5НТЗ-антагонистом в фармацевтической композиции прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль безопасно применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг, или в некоторых случаях эквивалентной от 1,5 мг до 20 мг, от 1,6 мг до 20 мг, от 1,625 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг, от 4,8 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для их применения для лечения синуклеинопатий каждый из 5НТЗ-антагониста и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина готовят в фармацевтической

композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Полученные таким образом фармацевтические композиции одновременно или последовательно применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией.

Таким образом, в соответствии с этим третьим аспектом настоящее изобретение относится к 5НТЗ-антагонисту в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения одновременно или последовательно в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, также в фармацевтической композиции, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

Согласно этому аспекту 5НТЗ-антагонист присутствует в указанной фармацевтической композиции в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и, соответственно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин присутствует в указанной композиции в количестве от 0,125 мг до 3000 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Более конкретно, дозировка, то есть доза указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу находится в диапазоне от 0,125 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 1500 мг, более предпочтительно от 1,6 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 1500 мг в форме препарата для немедленного высвобождения, или в диапазоне от 3 мг до 3000 мг в форме препарата для пролонгированного высвобождения.

Предпочтительный 5НТЗ-антагонист в указанной фармацевтической композиции для показаний к лечению синуклеинопатии в сочетании с указанным 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единице формы, эквивалентном от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его мезилата моногидрата, в количестве/единице формы, эквивалентном от 20 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности, его гидрохлорида дигидрата, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2 до 32 мг, обычно от 2 до 16 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и

сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 0,1 мг до 2 мг, обычно от 0,25 мг до 0,5 мг основания палоносетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2,5 мкг до 100 мкг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорид, в количестве/единичной форме, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона.

Указанную фармацевтическую композицию, содержащую указанный предпочтительный 5НТЗ-антагонист, одновременно или последовательно применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией, в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, также в фармацевтической композиции, содержащей указанный прамипексол и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг, обычно в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из от 1,5 мг до 42 мг, от 1,6 мг до 42 мг, от 1,625 мг до 42 мг, от 3 мг до 42 мг, от более 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанную фармацевтическую композицию, содержащую указанный предпочтительный 5НТЗ-антагонист, одновременно или последовательно применяют у пациента, страдающего синуклеинопатией, в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, также в фармацевтической композиции, содержащей указанный прамипексол и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, обычно в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из от 1,5 мг до 45 мг, от 1,6 мг до 45 мг, от 1,625 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Согласно варианту осуществления, особенно для использования в начале лечения, указанный прамипексол в указанной фармацевтической композиции присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг или от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смесь с фармацевтическим носителем или наполнителем. В частности, указанное количество на единичную дозу в указанной композиции эквивалентно диапазону, выбранному из группы, включающей от 1,5 мг до 20

мг, от 1,6 мг до 20 мг, от 1,625 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более от 4,5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Более конкретно, указанное количество прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли,

в препарате для немедленного высвобождения эквивалентно от 0,125 мг до 21 мг, предпочтительно эквивалентно диапазону, выбранному из группы, включающей от более 1,5 мг до 21 мг, от 1,6 мг до 21 мг, от 1,625 мг до 21 мг, от 3 мг до 21 мг, от более 4,5 мг до 21 мг, от более 6 мг до 21 мг и от 6,5 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

в препарате для пролонгированного высвобождения эквивалентно диапазону, выбранному из группы, включающей от 3 мг до 42 мг, от более 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Композиция, содержащая 5НТ3-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин по этому третьему аспекту, также предназначена для лечения синуклеинопатии с помощью 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси, в суточной дозе от 150 мг до 3000 мг, обычно от 300 мг до 3000 мг, где указанная суточная доза включает суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, где указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также находится в фармацевтической единичной дозированной форме, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Полученная таким образом композиция, содержащая 5НТ3-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, также предназначена для лечения синуклеинопатии с помощью 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в качестве рацемата в суточной дозе, эквивалентной от 0,75 мг до 84 мг, предпочтительно от более 12 мг до 84 мг или от 13 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, причем указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также находится в фармацевтической единичной дозированной форме в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Эти фармацевтические композиции, постоянно используемые в комбинации друг с другом, впервые позволяют использовать прамипексол для существенного и эффективного лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, такой как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, паркинсонические расстройства, связанные с мутацией глюкоцереброзидазы (GBA), и множественная системная атрофия.

Если 5НТ3-антагонистом является ондансетрон, доза на таблетку, которую следует

применять у пациента в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, будет составлять от 2 мг до 16 мг, обычно от 2 мг до 8 мг или от 4 мг до 8 мг.

Ондансетрон также может присутствовать в композиции для трансдермального введения, подкожного введения, внутривенного введения, в композиции с пролонгированным высвобождением, такой как таблетки или капсулы с пролонгированным высвобождением, или в комбинированном продукте, например, в виде системы трансдермальной доставки лекарственного средства (TDDS), такой как в качестве пластыря, предпочтительно Matrix Patch™, подобного описанному Cho JR et al 2016; пэтч-помпы, инфузионного дозатора или микронасоса; или быстро растворяющейся буккальной пленки, такой как описана Koland M et al. 2013.

При лечении синуклеинопатий 5HT₃-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин используют в комбинации, и два активных компонента могут применяться одновременно или последовательно, или в комбинации с фиксированной дозой, включающей фармацевтическую композицию, содержащую 5HT₃-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

Компонент (a) 5HT₃-антагонист и компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин можно применять по отдельности или вместе в любой обычной пероральной или парентеральной лекарственной форме, такой как капсула, таблетка, порошок, саше, суспензия, раствор или трансдермальное устройство.

В случае раздельного (одновременного или последовательного) применения указанного 5HT₃-антагониста в эффективном количестве на единичную дозу, и указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в эффективном количестве на единичную дозу, каждый из них может быть упакован в набор, содержащий указанный 5HT₃-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, в контейнере; и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, предпочтительно прамипексол, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, в другом отдельном контейнере.

Для предполагаемого применения при лечении синуклеинопатий в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином 5HT₃-антагонист выполняют в виде фармацевтической композиции, где указанный 5HT₃-антагонист находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Для их одновременного применения для лечения синуклеинопатий указанный 5HT₃-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, предпочтительно прамипексол, также могут быть объединены вместе и в сочетании с

фармацевтическим носителем или наполнителем в фармацевтической композиции (комбинации с фиксированной дозой).

Четвертый аспект изобретения

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в качестве одного из их активных ингредиентов эффективное количество 5НТЗ-антагониста, как показано выше, или одной из его фармацевтически приемлемых солей и сольватов; и в качестве второго активного ингредиента эффективное количество 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанный 5НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин присутствуют вместе в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции, содержащей указанный компонент (а) 5НТЗ-антагонист и указанный компонент (б) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Комбинации с фиксированными дозами обеспечивают безопасное одновременное применение антагониста 5НТЗ и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

Количество на единичную дозу компонента (а) 5НТЗ-антагониста составляет от 1 мкг до 300 мг; а количество на единичную дозу компонента (б) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин составляет от 0,125 мг до 3000 мг.

В частности, согласно этому первому аспекту, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, которая включает:

(а) 5НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг; и

(б) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и (R)/(S)-смеси в количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, или

6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 90 мг прамипексола дигидрохлорида

моногидрата; прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и (R)/(S)-смеси в количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительно количество/единичная доза 5НТЗ-антагониста по меньшей мере столь же высоко, как доза для детей или взрослых, имеющая доказанную эффективность или утвержденная для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, и может быть до 6 раз выше указанной дозы.

В частности, в соответствии с первым вариантом осуществления настоящее изобретение предлагает комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, которая содержит в качестве компонента (а) 5-НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его мезилата моногидрата, в количестве/единичной дозе (в доласетрона мезилате) от 20 мг до 200 мг; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона; ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида дигидрата, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 2 мг до 32 мг, обычно от 2 мг до 16 мг основания ондансетрона; палонсетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 0,1 мг до 2 мг, обычно от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона; рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 2,5 мкг до 100 мкг рамосетрона гидрохлорида; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве/единичной дозе, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона; и в качестве компонента (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве/единичной дозе от 0,125 мг до 3000 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительно в указанной фармацевтической композиции указанным 5НТЗ-

антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от 0,125 мг до 42 мг или в количестве на единичную дозу от 0,125 мг до 45 мг.

Более конкретно, доза компонента (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу для немедленного высвобождения обычно составляет от 0,125 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 1500 мг, в зависимости от безопасности и переносимости [в комбинации с компонентом (a) 5HT₃-антагонистом].

Указанная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу для немедленного высвобождения обычно составляет от 1,5 мг до 1500 мг в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5HT₃-антагонистом).

Согласно этому первому варианту осуществления, если указанный компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин из комбинации с фиксированной дозой представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, диапазон доз на единичную дозу эквивалентен от 0,125 мг до 42 мг, обычно диапазон выбран из группы, состоящей из от 1,5 мг до 42 мг, от 1,6 мг до 42 мг, от 1,625 мг до 42 мг, от 3 мг до 42 мг, от более 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости, в сочетании с 5HT₃-антагонистом.

В некоторых случаях, особенно для применения в начале лечения, согласно этому первому варианту осуществления указанный прамипексол в указанной фармацевтической композиции присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг, или в диапазоне доз на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 10 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 10 мг, более предпочтительно от 1,6 мг до 10 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 10 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости, в сочетании с 5HT₃-антагонистом.

Если компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в комбинации с фиксированной дозой представляет собой (R)/(S)-смесь, диапазон доз на единичную дозу будет составлять от 50 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси на единичную дозу для немедленного высвобождения будет составлять от 1,5 мг до

1500 мг, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом). Вышеуказанный диапазон может быть включен в более широкий диапазон доз, включающий более низкие дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу для немедленного высвобождения. Указанный более широкий диапазон доз 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу может составлять от 0,125 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 1500 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 1500 мг. В частности, доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде (R)/(S)-смеси на единичную дозу для немедленного высвобождения будет составлять от 50 мг до 1500 мг, включая количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом).

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол, диапазон доз на единичную дозу для немедленного высвобождения эквивалентен от 0,125 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 21 мг или от 6,5 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом).

Обычно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, диапазон доз составляет от 0,125 мг до 10 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 10 мг на единичную дозу для немедленного высвобождения, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом). Если 5НТЗ-антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат, доза ондансетрона на единичную дозу для немедленного высвобождения в сочетании с прамипексола дигидрохлорида моногидратом будет эквивалентна от 2 мг до 16 мг или от 4 мг до 16 мг основания ондансетрона. Вышеуказанный диапазон доз прамипексола дигидрохлорида моногидрата может быть включен в более широкий диапазон доз, включающий более низкие дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата на единичную дозу для немедленного высвобождения. Указанный более широкий диапазон доз прамипексола дигидрохлорида моногидрата на единичную дозу может составлять от 0,125 мг до 10 мг, от 1,5 мг до 10 мг, от 1,6 мг до 10 мг или от 1,625 мг до 10 мг на единичную дозу для немедленного высвобождения.

Количество/единичная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в составе для пролонгированного высвобождения, включая композиции с замедленным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, будет составлять от 3 мг до 3000 мг, в зависимости от

переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом).

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол, то диапазон дозы/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будут эквивалентны от 1,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Предпочтительно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол, указанный диапазон доз/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будут эквивалентны диапазону, выбранному из группы, состоящей из от более 4,5 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Обычно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, диапазон доз/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будет составлять от 1,5 мг до 20 мг, обычно от 3 мг до 20 мг. Предпочтительно, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, указанный диапазон доз/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будут эквивалентны от более 4,5 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если 5-НТЗ-антагонистом является ондансетрон, диапазон доз/единичная доза для пролонгированного высвобождения будет составлять от 4 мг до 32 мг или от 8 мг до 32 мг.

Если 5-НТЗ-антагонистом является доласетрон, диапазон доз/ единичная доза в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином в вышеуказанных дозах/ единичных дозах будет в диапазоне от 1,5 мг до 200 мг, предпочтительно от 20 мг до 200 мг (в доласетрона мезилате).

Согласно этому первому варианту осуществления, если указанный компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин из комбинации с фиксированной дозой представляет собой (R)/(S)-смесь в композиции для пролонгированного высвобождения, включая композиции с замедленным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, указанный диапазон доз/ единичная доза для пролонгированного высвобождения будет составлять от 150 мг до 3000 мг, предпочтительно от 300 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 3 мг до 42 мг, предпочтительно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от

переносимости (в сочетании с 5НТЗ-антагонистом).

Согласно этому первому варианту осуществления, если указанный компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин из комбинации с фиксированной дозой представляет собой рацемат, указанный диапазон доз/единичная доза для пролонгированного высвобождения будут эквивалентны диапазону, выбранному из группы, состоящей из от более чем от 9 мг до 42 мг, предпочтительно от более 12 мг до 42 мг и от 13 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции, содержащей 5НТЗ-антагонист, в количестве/ единичной дозе, которое по меньшей мере столь же высоко, как доза с доказанной эффективностью для детей или взрослых, или утвержденная для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, в качестве компонента (a), и эффективная доза/единичная доза 6-пропиламино-4,5,6,7- тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительная фармацевтическая композиция согласно данному четвертому аспекту изобретения содержит:

(a) 5НТЗ-антагонист в количестве, по меньшей мере таком же высоком, как доза для детей или взрослых, имеющая доказанную эффективность или утвержденная для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты, или для профилактики или лечения вызванной химиотерапией тошноты и рвоты; и

(b) прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве, по меньшей мере таком же высоком, как доза, утвержденной для лечения болезни Паркинсона, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительная фармацевтическая композиция в соответствии с этим дополнительным аспектом изобретения включает:

(a) 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из ондансетрона и его фармацевтически приемлемых солей, в количестве, в ондансетроне, от 2 мг до 32 мг, от 4 мг до 32 мг или от 4 мг до 16 мг; и

(b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг или, особенно в начале лечения, от 1,5 мг до 20 мг или от более 6 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Более конкретно, в указанной комбинации с фиксированной дозой указанный компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в диапазоне доз на единичную дозу для немедленного высвобождения, выбранном из группы, состоящей из от более чем 4,5 мг до 21 мг, от более чем 6 мг до 21 мг и от 6,5 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; или в диапазоне доз на единичную дозу для пролонгированного высвобождения, выбранном из группы, состоящей из от более чем 4,5 мг до 42 мг, от более 6 мг до 42 мг и от 6,5 мг до 42 мг.

Фармацевтические композиции

Для предполагаемого применения при лечении синуклеинопатий в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином 5НТЗ-антагонист выполняют в виде фармацевтической композиции, где указанный 5НТЗ-антагонист находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В частности, как указано выше, согласно настоящему изобретению вышеупомянутый 5НТЗ-антагонист и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, по отдельности или вместе, обычно выполняют в виде фармацевтической композиции, пригодной в качестве медикамента для лечения пациента, страдающего синуклеинопатией.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в пероральных формах, таких как таблетки или желатиновые капсулы, в которых 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или 5НТЗ-антагонист, или оба активных ингредиента находятся в смеси с носителем или наполнителем, который может включать разбавитель, такой как целлюлоза, декстроза, лактоза, маннитол, сорбитол или сахароза; смазочный агент, такой как кислота, стеарат кальция или магния, полиэтиленгликоль, диоксид кремния или тальк; и при необходимости, связующий агент, такой как магния-алюминия силикат, желатин, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон.

Указанные пероральные формы могут быть таблетками, покрытыми сахарозой или различными полимерами; или, альтернативно, таблетки могут быть изготовлены с использованием носителей, таких как полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислоты; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилэтилцеллюлоза; или других подходящих материалов, чтобы иметь пролонгированную или замедленную активность путем постепенного высвобождения заранее определенного количества 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (или его фармацевтически приемлемой соли

или сольвата) или 5HT₃-антагониста, или обоих активных ингредиентов. Пероральные составы также могут быть в форме капсул, обеспечивающих пролонгированное высвобождение 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), или 5HT₃-антагониста, или обоих активных ингредиентов.

Фармацевтические композиции также могут быть выполнены в виде TTS, такой как пластырь, где активный ингредиент или смесь активных ингредиентов могут содержать адьюванты, такие как D-сорбитол, желатин, каолин, метилпарабен, полисорбат 80, пропиленгликоль, пропилпарабен, повидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилат натрия, винная кислота, диоксид титана и очищенная вода. Композиция пластыря может также содержать усилитель проницаемости для кожи, такой как сложные эфиры лактата (например, лауриллактат), триацетин или моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

«Система трансдермальной доставки лекарств» обеспечивает трансдермальную доставку с использованием трансдермальных лекарственных составов и трансдермальных пластырей, включающих такие трансдермальные лекарственные составы. Например, система трансдермальной доставки лекарства может включать композицию в форме пластыря, крема, геля, лосьона или пасты, содержащую 5HT₃-антагонист (такой как ондансетрон). Примеры трансдермальных составов могут включать составы, как описано в US 6562368, состав для трансдермального геля, описанный в US 7029694; US 7179483; US 8241662 и US 2009/0018190, трансдермальный или трансмукозальный фармацевтический состав, который можно использовать для местного или трансдермального применения, такой как растворы, кремы, лосьоны, спреи, мазь, гели, аэрозоли и пластыри для доставки лекарств, как описано в WO 2005/039531, US 2007/022379, US 2010/0216880, US 2014/0037713 и US 8652491, препарат для трансдермальной абсорбции, как описано в WO2013/061969 и US 2014/0271796, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте, но не ограничиваясь ими. Трансдермальные пластыри могут также включать пэтч-помпу, имеющую встроенный жесткий катетер с гибкими элементами и/или гибкое крепление катетера, как описано в US 9782536, избирательно активируемую пэтч-помпу, как описано в US 9724462, пэтч-помпу, присоединенную к системе беспроводной связи, как описано в US 9623173, конформную пэтч-помпу, как описано в US 9616171, инфузионный насос, как описано в US 8915879, портативную систему инфузионной доставки лекарственного средства, как описано в US 8480649, микронасос, как описано в US 8282366 и пэтч-помпу, как описано в US 8828771; раскрытие которых полностью

включено в настоящее описание посредством ссылки, но не ограничиваясь ими. Другие трансдермальные пластыри могут включать пластырь, в который оксibuтинин включен в композицию слоя адгезивного агента, содержащего полимер на акриловой основе в качестве агента адгезивной основы, а полимер на акриловой основе представляет собой сополимер полиметилметакрилата с полиакрилатами, описанный в патенте США 8802134; пластырь, состоящий из несущего слоя и слоя адгезивного агента, расположенного по меньшей мере на одной поверхности несущего слоя, как описано в патенте США 8877235; пластырь с использованием моноглицерида или смеси моноглицеридов жирных кислот в качестве усилителя проникновения через кожу, как описано в патентах US 5447740 и US 5500222; пластырь для использования моноглицерида или смеси моноглицеридов и сложного эфира лактата в качестве усилителя проникновения через кожу, как описано в патентах US 5686907, US 5747065, US 5750137 и US 5900250; пластырь со связующим слоем, не контролирующим скорость высвобождения, на приоксимальной к коже поверхности резервуара, не влияющий на высвобождение лекарственного средства, как описано в US 5614211 и US 5635203; пластырь, использующий триацетин в качестве усилителя проницаемости, как описано в US 5212199, US 5227169, US 5601839 и US 5834010; пластырь с матричной массой в форме слоя, который является самоклеящимся, и в котором матричная масса состоит из (мет)акрилатных сополимеров, содержащих аммонийную группу, как описано в патенте US 6555129; трансдермальный пластырь, описанный в патентах US 6743441; US 7081249; US 7081250; US 7081251; US 7081252 и US 7087241; раскрытие которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, но не ограничиваясь ими. Предпочтительно система трансдермальной доставки лекарства представляет собой пластырь, пэтч-помпу, инфузионный насос или микронасос.

В указанных выше фармацевтических композициях предпочтительным активным ингредиентом 5HT₃-антагонистом является основание ондансетрона или его гидрохлорида дигидрат, или основание доласетрона или доласетрона мезилата моногидрат, а предпочтительный активный ингредиент 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой основание прамипексола или прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению для перорального, подкожного, внутривенного, трансдермального или местного применения активные ингредиенты предпочтительно вводят в виде единичных дозированных форм в смеси с классическими фармацевтическими носителями или наполнителями.

Дозировка, то есть количество активного ингредиента в одной дозе, применяемой у пациента, может широко варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния

здоровья пациента. Эта дозировка включает применение дозы от 1 мкг до 300 мг в зависимости от активности каждого 5НТ3-антагониста и возраста пациента, и от 1,5 мг до 1500 мг 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в зависимости от возраста пациента, от одного до трех раз в сутки путем внутривенного, подкожного, перорального или чрескожного введения, и в зависимости от величины доз каждого из активных ингредиентов.

Если 5НТ3-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат, указанная дозировка составляет от 2 мг до 32 мг, от 4 мг до 32 мг или от 4 мг до 16 мг (в основании ондансетрона); и если 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, указанная дозировка составляет от 0,125 мг до 42 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 42 мг или, особенно в начале лечения, от 1,5 мг до 20 мг.

Предпочтительная композиция преимущественно будет содержать прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от более 4,5 мг до 42 мг, преимущественно от более 6 мг до 42 мг или от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В случае начального лечения указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находятся в количестве, эквивалентном от более 4,5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Все приведенные выше диапазоны доз прамипексола на единичную дозу также включают низкие дозы, которые можно использовать, особенно в случае начального титрования суточной дозы прамипексола. Однако в соответствии с настоящим изобретением терапевтически эффективный режим дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов при лечении синуклеинопатий с вышеописанной комбинацией, включая комбинации с фиксированной дозой, эквивалентен от более чем 4,5 мг/сутки до 42 мг/сутки, предпочтительно от более 6 мг/сутки до 42 мг/сутки прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Комбинация по настоящему изобретению, позволяющая применять дозы прамипексола, превышающие максимальную рекомендуемую дозу, утвержденную для облегчения моторного симптома болезни Паркинсона, также обеспечивает полную эффективность прамипексола и представляет собой новое средство для лечения синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, болезнь телец Леви (БТЛ) или деменция с тельцами Леви (ДТЛ), паркинсонические расстройства, связанные с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), болезнь Альцгеймера, вариант БА с тельцами Леви,

нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге и множественная системная атрофия.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению выполнены с классическими вспомогательными веществами, подходящими для разных способов введения. Особенно предпочтительными являются составы в форме таблеток, таблеток с множественными насечками, таблеток с покрытием, таблеток для разрушения в полости рта, таблеток с пролонгированным высвобождением, твердых или мягких капсул, капсул с пролонгированным высвобождением, пластырей для трансдермального применения, жидких пероральных растворов, сиропов или суспензий в предварительно определенной лекарственной форме, и флаконов для внутривенного или подкожного введения.

Так, например, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют в сочетании с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином (предпочтительно прамипексола дигидрохлорида моногидратом в количестве/ форме для немедленного высвобождения от 0,125 мг до 21 мг, предпочтительно от 3 мг до 21 мг или, в некоторых случаях, в количестве/ форме для немедленного высвобождения от 0,125 мг до 10 мг, обычно от 1,5 мг до 10 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 10 мг для применения в суточной дозе от 0,375 мг до 42 мг, в некоторых случаях от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от более 6 мг до 20 мг, может включать алосетрона гидрохлорид, в количестве/ единичной дозе (в алосетроне) от 0,25 мг до 2 мг для применения в суточной дозе от 0,25 мг до 3 мг, азазетрона гидрохлорид в количестве/ единичной дозе от 5 мг до 10 мг для применения в суточной дозе от 15 мг до 20 мг; доласетрона мезилата моногидрат в количестве/единичной дозе (в доласетрона мезилате) от 25 мг до 200 мг для применения в суточной дозе от 75 до 200 мг; гранисетрона гидрохлорид в количестве/ единичной дозе, эквивалентной от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона, для применения в суточной дозе от 1,5 мг до 8 мг; ондансетрона гидрохлорида дигидрат в количестве/ единичной дозе, эквивалентном от 2 мг до 8 мг основания ондансетрона, для применения в суточной дозе от 6 мг до 32 мг; палонсетрона гидрохлорид в количестве/ единичной дозе, эквивалентной от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона, для применения в суточной дозе от 0,75 мг до 2 мг; рамосетрона гидрохлорид в количестве/ единичной дозе от 50 мкг до 20 мг для применения в суточной дозе от 75 мкг до 40 мг; и трописетрона гидрохлорид в количестве/ единичной дозе, эквивалентной от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона, для применения в суточной дозе от 7,5 мг до 20 мг.

В случае детей или пациентов с ожирением суточная доза 5НТЗ-антагониста может определяться на основе массы тела. Так, например, азазетрона гидрохлорид можно вводить в суточной дозе 0,4-0,5 мг/кг, доласетрона мезилат можно вводить в суточной

дозе 9-9,5 мг/кг, гранисетрона гидрохлорид можно вводить в суточной дозе 0,09-0,11 мг/кг, ондансетрона гидрохлорид дигидрат можно вводить в суточной дозе 0,45-0,55 мг/кг, палонсетрона гидрохлорид можно вводить в суточной дозе 0,03 мг/кг, а трописетрона гидрохлорид можно вводить в суточной дозе 0,5-0,6 мг/кг.

Пример 1

Была проверена способность 5НТЗ-антагонистов предотвращать нежелательные явления (НЯ) прамипексола со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у людей.

Испытания I фазы проводили у пациентов, получавших однократную пероральную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата («прамипексола») с однократной пероральной дозой ондансетрона гидрохлорида дигидрата («ондансетрона») или без нее. Испытание было одноцентровым слепым исследованием.

Цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что ондансетрон может безопасно ослаблять желудочно-кишечные нежелательные явления прамипексола, назначаемого в дозах, эквивалентных или превышающих дозы, утвержденные для лечения болезни Паркинсона или имеющие доказанную эффективность в клинических испытаниях при лечении депрессии.

Для включения в исследование у участников проверяли следующие ключевые критерии включения/исключения:

Ключевые критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте 20-45 лет.
2. Женщины с детородным потенциалом должны дать согласие на воздержание или использовать любые две из следующих приемлемых с медицинской точки зрения форм контрацепции, начиная с периода скрининга и до 14 дней после окончания испытания: использование презерватива со спермицидным гелем, диафрагмы или цервикального колпачка со спермицидным гелем, или внутриматочного устройства (ВМС). Женщина, у которой мужчине-партнеру была проведена вазэктомия, должна дать согласие на использование одной дополнительной формы приемлемой с медицинской точки зрения контрацепции. Индивидуумы должны дать согласие на применение вышеуказанных методов контроля рождаемости в течение 14 дней после последнего посещения в качестве меры предосторожности.
3. Женщинам, не имеющим детородного потенциала, определяемым как хирургически стерильные (статус после гистерэктомии, двусторонняя оофорэктомия или двусторонняя перевязка маточных труб) или после менопаузы в течение не менее 12 месяцев, не требуются контрацепция во время исследования. Причина должна быть зарегистрирована в исходных документах.

4. Мужчины с женщинами-партнерами, имеющими детородный потенциал, должны дать согласие использовать высокоэффективную, приемлемую с медицинской точки зрения форму контрацепции, начиная с периода скрининга и заканчивая через 14 дней после окончания испытания. Мужчины с женщинами-партнерами, имеющими детородный потенциал, которые сами хирургически стерильны (статус после вазэктомии), должны дать согласие использовать презервативы со спермицидом в течение того же периода времени. Субъекты мужского пола должны согласиться применять вышеуказанные методы контроля рождаемости в течение 14 дней после последнего посещения в качестве меры предосторожности.

5. Субъекты должны иметь удовлетворительное состояние здоровья, что определяется их историей болезни, включая личный и семейный психиатрический анамнез, и результаты физического обследования, электрокардиограммы (ЭКГ), показатели жизненно важных функций и лабораторных анализов. Субъект с медицинским отклонением может быть включен только в том случае, если исследователь или назначенное им лицо считает, что отклонение не будет представлять значительного дополнительного риска для здоровья субъекта или мешать целям исследования.

6. Субъекты должны иметь возможность четко и достоверно сообщать об изменениях своего состояния здоровья.

7. Субъекты с индексом массы тела (ИМТ) от 19,0 до 32,0 кг/м² (включая оба крайних значения).

8. Субъекты, способные проглотить несколько таблеток или капсул одновременно.

9. Субъекты должны подписать форму информированного согласия, указывающую, что они понимают цель и процедуры, необходимые для исследования, и желают участвовать в исследовании и соблюдать процедуры и ограничения исследования.

Основные критерии исключения:

Критерии исключения субъекта из приема в испытание были следующими:

1. Любые клинически значимые острые или хронические заболевания, которые могут повлиять на безопасность пациентов во время испытания, подвергнуть их чрезмерному риску или повлиять на цели испытания.

2. Предшествующие случаи или наличие желудочно-кишечных, печеночных или почечных заболеваний, или других состояний, которые, как известно, влияют на абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение исследуемых препаратов.

3. Предшествующее злоупотребление психоактивными веществами, имеющаяся наркомания или положительный тест на наркотики или алкоголь.

4. Наличие в анамнезе лекарственной или другой значительной аллергии.

5. Известная гиперчувствительность к прамипексолу или к ондансетрону или аналогичным антагонистам рецептора серотонина, или к апрепитанту или аналогичным антагонистам рецептора вещества P/NK1.

5. Имеющееся в анамнезе и/или текущее удлинение интервала QT, врожденный синдром удлиненного интервала QT, аномалии электролитов (например, гипокалиемия или гипомагниемия), застойная сердечная недостаточность, брадиаритмия или прием других лекарственных продуктов, которые приводят к пролонгации QT или AV-блокаде I степени при скрининге, в День-1 или перед приемом препарата; ≥ 450 QTcF для мужчин и ≥ 470 QTcF для женщин.

7. Лечение лекарственными средствами центрального действия или противорвотными средствами в течение 1 месяца после начала исследования.

8. Лица, употребляющие табак или никотин (за исключением субъектов, которые прекратили употреблять табак или никотин за 1 год или более до включения в исследование).

9. Чрезмерное ежедневное потребление напитков, содержащих ксантины (то есть >500 мг/сутки кофеина).

10. Субъекты, не желающие сокращать длительные интенсивные физические упражнения во время проведения исследования (от визита для скрининга до последней дозы исследуемого препарата).

11. Положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита В, антитела к гепатиту С.

12. Положительный результат серологического теста на ВИЧ 1 или ВИЧ2.

13. Вероятность необходимости какого-либо медицинского или стоматологического лечения в течение периода испытания.

14. Использование любых рецептурных или безрецептурных лекарств в течение 14 дней до поступления на День-1. Кроме того, любые лекарства с центральными эффектами запрещены на период, равный 5-кратному периоду полувыведения препарата до приема (День-1), если этот период превышает 14 дней.

15. Субъекты, которые вряд ли будут сотрудничать во время исследования, и/или вряд ли будут соблюдать режим лечения, по мнению исследователя.

16. Субъекты, с которыми невозможно связаться в случае чрезвычайной ситуации.

17. Прием исследуемого препарата в течение 30 дней с момента поступления в исследование.

18. Имеющиеся доказательства суицидальных мыслей в течение последних 6 месяцев, согласно оценке C-SSRS (Колумбийская шкала оценки тяжести суицидальных

проявлений) при скрининге.

После включения в исследование участники получали однократно увеличивающиеся пероральные дозы прамипексола, назначаемые один раз в сутки утром (Период 1 испытания). Начальная доза прамипексола составляла 0,5 мг, и дозу увеличивали ежедневно с шагом 0,5 мг. Как только субъект достигал своей первой непереносимой дозы (FID-1), повышение дозы прекращали. Первая непереносимая доза (FID) была определена как:

- один (1) эпизод рвоты; или
- два (2) эпизода рвоты, или
- один (1) эпизод тяжелой тошноты (степень 3; определяется как тошнота, мешающая повседневной жизни, или способствующая неадекватному пероральному потреблению калорий или жидкости; показано кормление через зонд, общее парентеральное питание или госпитализация), длящийся более 1 часа; или
- три (3) последовательных эпизода при каждых 4-х часовых оценках умеренной тошноты (уровень 2; определяется как субъективно симптоматический, но не мешающий повседневной жизни), или
- один (1) эпизод умеренной диареи (степень 2; определяется как 4-6 стула больше, чем в начале исследования).

Когда субъект достигал FID-1 только по одному прамипексолу, проводили период отмывания в течение не менее 5 дней, а затем субъект переходил на 2 период испытания, в течение которого субъект получал однократные ежедневные пероральные дозы прамипексола, начиная с 0,5 мг, с титрованием в сторону увеличения на 0,5 мг, вместе с пероральным приемом ондансетрона гидрохлорида дигидрата (10 мг, эквивалентно 8 мг основания ондансетрона), пока субъекты снова не достигали непереносимой дозы, определенной, как указано выше. FID перорального прамипексола плюс перорального ондансетрона обозначали как FID-2.

Если субъект достигал FID-2 в течение 2 периода в той же или более низкой дозе, чем FID-1, и если исследователь считал, что проблем безопасности не было, и субъект согласился, субъект получал ту же дозу прамипексола, что и доза FID-2, вместе с более высокой дозой перорального ондансетрона гидрохлорида дигидрата (20 мг, эквивалентной 16 мг основания ондансетрона) на следующий день, и в протоколе указывали, что данному субъекту следует продолжить оставшуюся часть титрования дозы с более высокой дозой перорального ондансетрона гидрохлорида дигидрата (20 мг, эквивалентно 16 мг основания ондансетрона), пока не будет достигнута непереносимая доза (FID2+). Все остальные положения протокола остались без изменений. Оценки были такими же, как и

запланированные на день повышения дозы.

В каждый день исследования у субъектов наблюдали в течение до 8 часов после введения лекарств нежелательные явления, показатели жизненно важных функций, ЭКГ. Кроме того, в конце исследования проводили скрининг лабораторной панели.

Три субъекта были включены в испытание. Следующая таблица 1 суммирует демографические характеристики субъектов.

Таблица 1. Демографические характеристики субъектов, включенных в испытание

ID субъекта	Пол	Возраст (годы)	Базовая масса тела (кг)
1001 (019)	Женский	40	76,4 кг
1005 (027)	Женский	30	54,8 кг
1006 (001)	Мужской	41	99,1 кг
1007 (004)	Мужской	38	64,9 кг
1008 (008)	Мужской	39	81,8 кг

Все субъекты достигли FID-1 (только прамипексол) во время исследования. Ограничивающая дозу токсичность представляла собой желудочно-кишечные нежелательные явления у всех 5 субъектов. Для всех субъектов FID-2 была выше, чем FID-1. В течение 2 периода исследования 3 из 5 субъектов переносили максимальную дозу прамипексола 6 мг, разрешенную протоколом, и поэтому эти субъекты не достигли FID-2 (прамипексол с ондансетроном). Другими словами, одновременный прием ондансетрона с прамипексолом предотвращал возникновение ограничивающих дозу желудочно-кишечных нежелательных явлений, связанных с высокими дозами прамипексола. В Таблице 2 перечислены для каждого субъекта значения для FID-1 (только для прамипексола) и FID-2 (для прамипексола + ондансетрона).

Таблица 2. Список значений первых непереносимых доз (FID)

ID субъекта	FID-1 (только прамипексол)	FID-1, ограничивающие дозу нежелательные явления	FID-2 Прамипексол + ондансетрон
1001	2,5 мг	Проблемы с ЖКТ	>6,0 мг
1005	2,0 мг	Рвотные позывы	3,0 мг
1006	0,5 мг	Умеренная тошнота	1,0 мг
1007	4,5 мг	Тяжелая тошнота	>6,0 мг
1008	1,5 мг	Рвота	>6,0 мг

Как показано в следующей таблице 3, максимальная переносимая доза (MTD) в течение 2 периода была выше, чем MTD в течение 1 периода у всех субъектов, а у 2 субъектов MTD-2 была увеличена более чем в 3 раза.

Таблица 3. Список максимальных переносимых доз (MTD)

ID субъекта	MTD-1 (только прамипексол)	Максимальная переносимая доза прамипексола + ондансетрона	MTD2/MTD1
1001	2,0 мг	>6,0 мг	>3,0
1005	1,5 мг	2,5 мг	1,67
1006	НП (не переносилось при 0,5 мг)	0,5 мг	>1,0
1007	4,0 мг	>6,0 мг	>1,5
1008	1,0 мг	>6,0 мг	>6

MTD: максимальная переносимая доза

Взяты вместе, результаты показали, что совместное введение ондансетрона с прамипексолом ослабляло ограничивающие дозу побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, о которых сообщалось при приеме одного прамипексола, таким образом, показывая, что 5HT₃-антагонист позволяет вводить человеку прамипексол в дозах, иначе не переносимых при назначении одного прамипексола.

В заключение, совместное введение ондансетрона с прамипексолом ингибировало возникновение желудочно-кишечных нежелательных явлений, связанных с одним прамипексолом, что позволило безопасно и переносимо повысить дозы прамипексола более чем в 2 раза, таким образом, обеспечивая значительное повышение эффективности этого препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синуклеинопатии у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективной суточной дозы 5НТЗ-антагониста в комбинации с терапевтически эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

2. Способ по п.1, в котором указанная эффективная суточная доза 5НТЗ-антагониста составляет от 1 мкг до 300 мг.

3. Способ по п.1, в котором указанным 5НТЗ-антагонистом является ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Способ по п.1, в котором указанным 5НТЗ-антагонистом является доласетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

5. Способ по п.1, в котором указанный 5НТЗ-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

6. Способ по п.1, в котором указанный 5НТЗ-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат, причем указанная эффективная суточная доза (в ондансетроне) составляет от 4 мг до 32 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, причем указанная суточная терапевтически эффективная доза указанного прамипексола дигидрохлорида моногидрата составляет от 1,5 мг до 42 мг.

7. Способ по п.1, в котором указанный 5-НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин каждый представлены в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5-НТЗ-антагонист и, соответственно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

8. Способ по п.1, в котором указанный 5-НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин каждый представлены в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5-НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг и, соответственно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единицу от 0,125 мг до 3000 мг; каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

9. Способ по п.1, в котором указанный 5-НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин каждый представлен в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный

5-НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг и, соответственно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более 4,5 мг до 42 мг.

10. Способ по п.9, в котором указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более чем 6 мг до 42 мг.

11. Способ по п.9, в котором указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от 6,5 мг до 42 мг.

12. Способ по п.1, в котором указанный 5-НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представлены совместно в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5-НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу от 0,125 мг до 3000 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

13. Способ по п.1, в котором указанный 5-НТЗ-антагонист и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин совместно представлены в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5-НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

14. Способ по п.13, в котором в указанной композиции указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более 4,5 мг до 42 мг.

15. Способ по п.13, в котором в указанной композиции указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от более 6 мг до 42 мг.

16. Способ по п.13, в котором в указанной композиции указанным 5НТЗ-антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат в количестве на единицу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от 0,125 мг до 42 мг.

17. Способ по п.1, в котором указанная синуклеинопатия выбрана из группы, состоящей из болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мутаций гена глюкоцереброзидазы и множественной системной атрофии.

18. Фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме, которая содержит:

(a) 5НТ3-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг; и

(b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 84 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и (R)/(S)-смеси в количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

19. Композиция по п.18, в которой указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от более 4,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

20. Композиция по п.18, в которой указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от более 6 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

21. Композиция по п.18, в которой указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 6,5 мг до 42 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

22. Композиция по п. 18, в которой указанный 5НТ3-антагонист представляет собой ондансетрона гидрохлорида дигидрат в количестве на единицу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве на единичную дозу от 0,125 мг до 42 мг.