

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992532** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.04.03

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

(22) Дата подачи заявки
2018.04.23

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ**

(31) **62/489,016**

(32) **2017.04.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/028885**

(87) **WO 2018/200387 2018.11.01**

(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 описана комбинация 5НТЗ-антагониста с прамипексолом для уменьшения или устранения нежелательных явлений, связанных с применением прамипексола, и для обеспечения применения высоких доз прамипексола, полезных для лечения депрессивных расстройств, таких как большое депрессивное расстройство.

A1

201992532

201992532

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США номер 62/489016, поданной 24 апреля 2017 года, раскрытие которой во всей полноте включено в настоящий документ посредством отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области лечения депрессии.

Объект изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, включая комбинации с фиксированными дозами, содержащие 5HT₃-антагонист и эффективную дозу прамипексола, для лечения больших депрессивных расстройств.

Определения

- «CGI»: общее клиническое впечатление.
- «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).
- «DSM-5»: Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, 5-е издание.
- «HAMD»: шкала Гамильтона для оценки депрессии.
- «MADRS»: Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг.
- «БДР»: большое депрессивное расстройство.
- «ИМАО»: ингибиторы моноаминоксидазы.
- «NIMH»: Национальный институт психического здоровья.
- «БП»: болезнь Паркинсона.
- «Стойкое депрессивное расстройство»: также называемое дистимией.
- «ПМДР»: предменструальное дисфорическое расстройство.
- «5HT₃-антагонист»: антагонист серотонинового рецептора подтипа-3, в литературе также упоминаемый как антагонист 5-HT₃ рецептора или ингибитор 5-HT₃ рецептора.
- «Эффективная суточная доза 5HT₃-антагониста»: в контексте настоящего описания относится к суточной дозе указанного 5HT₃-антагониста от 1 мкг до 300 мг.

- «Эффективное количество/единичная доза 5НТЗ-антагониста» или «эффективное количество на единичную дозу 5НТЗ-антагониста»: количество указанного 5НТЗ-антагониста на единичную дозу в диапазоне от 1 мкг до 300 мг.

- «Прамипексол»: (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, активный ингредиент, термин также включает свободное основание и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, если не указано иное.

- «Эффективная суточная доза прамипексола» или «терапевтически эффективная доза прамипексола»: суточная доза прамипексола, эквивалентная по меньшей мере утвержденной суточной дозе прамипексола дигидрохлорида моногидрата для симптоматического лечения БП, эта эффективная суточная доза включает низкие суточные дозы, используемые во время периода титрования.

- «Эффективное количество/ единичная доза» или «эффективное количество на единичную дозу» в отношении прамипексола: количество прамипексола на единичную дозу, эквивалентное по меньшей мере количеству прамипексола дигидрохлорида моногидрата на единичную дозу, утвержденному для симптоматического лечения БП, это количество включает низкие количества на единичную дозу, используемые в течение периода титрования.

- «их соли или сольваты» или «их соли и сольваты» в отношении любого 5НТЗ-антагониста или прамипексола: это выражение указывает на то, что любая соль указанного прамипексола или указанного 5НТЗ-антагониста может быть сольватирована с растворителем, обычно водой.

- «СИОЗС»: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

- «ИОЗНД»: ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина.

- «ТЦА»: трициклические антидепрессанты.

- «ТТС»: трансдермальная терапевтическая система.

- «Депрессивные расстройства»: включают большое депрессивное расстройство (БДР), персистирующее депрессивное расстройство (дистимию), биполярную депрессию, сезонное аффективное расстройство (САР), психотическую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство (ПДР), родовую (послеродовую) депрессию, ситуационную депрессию и атипичную депрессию, но не ограничиваются ими. Общей чертой этих депрессивных расстройств является наличие чувства грусти, опустошенности или раздражения, сопровождаемого соматическими и когнитивными изменениями, которые значительно влияют на способность индивидуума функционировать. Разница между этими расстройствами заключается в продолжительности, сроках или предполагаемой этиологии. См. «Depressive Disorders,

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», 5-е издание, dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04.

Предшествующий уровень техники

Большое депрессивное расстройство (БДР), также называемое депрессией или клинической депрессией, является распространенным, но серьезным расстройством настроения, связанным со значительной нагрузкой, затрагивающей около 16% населения США в течение жизни (обзор De Sousa et al, 2015). Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в США. Современные исследования показывают, что депрессия вызвана сочетанием генетических, биологических, экологических и психологических факторов.

Ориентировочные затраты на лечение БДР составляет около 83 миллиардов долларов США в год из-за многих психосоциальных факторов, включая потерю рабочих дней (см. De Sousa et al, 2015). По оценкам, в среднем человек с депрессией теряет 27,2 рабочих дня в год (см. De Sousa et al, 2015). Значительная часть нагрузки соответствует неудачному лечению. Ремиссия симптомов депрессии достигается только у одной трети пациентов с БДР после первого испытания антидепрессантами (обзор De Sousa et al, 2015), а неудачное лечение существенно способствует наблюдаемым страданиям и социальным издержкам БДР.

Признаки и симптомы депрессии обычно состоят из следующего: постоянное грустное, тревожное или «опустошенное» настроение; чувство безнадежности или пессимизма; раздражительность; чувство вины, бесполезности или беспомощности; потеря интереса или удовольствия от хобби и деятельности; снижение энергии или утомляемость; замедленные движения или речь; чувство беспокойства или неусидчивость; трудности с концентрацией внимания, запоминанием или принятием решений; нарушения сна, трудности с ранним пробуждением или пересыпанием; изменения аппетита и/или массы тела; мысли о смерти или самоубийстве, или суицидальные попытки; болезненность или боли, головные боли, судороги или проблемы с пищеварением без четкой физической причины и/или не облегчаемые лечением (NIMH, «Health and Education, Mental Health Information», опубликовано на веб-сайте NIMH). Не каждый, кто страдает депрессией, испытывает каждый симптом. Некоторые люди испытывают только несколько симптомов, в то время как другие могут испытывать многие симптомы. Для диагностики депрессии признаки и симптомы должны присутствовать большую часть дня, почти каждый день, в течение не менее двух недель (DSM-5).

Депрессия может случиться в любом возрасте (NIMH, «Health and Education, Mental Health Information», опубликовано на веб-сайте NIMH), но часто начинается в зрелом

возрасте. В настоящее время депрессия распознается как возникающая у детей и подростков, хотя иногда она представлена более выраженной раздражительностью, чем плохим настроением. Депрессия, особенно у людей среднего возраста или пожилых людей, может сочетаться с другими серьезными медицинскими заболеваниями, такими как диабет, рак, болезни сердца и болезнь Паркинсона. Факторы риска включают депрессию в персональном или семейном анамнезе, серьезные жизненные изменения, травмы или стрессы, определенные физические болезни и лекарства.

Некоторые формы депрессии немного отличаются или развиваются в уникальных обстоятельствах (NIMH, «Health and Education, Mental Health Information», опубликовано на веб-сайте NIMH), такие как:

Стойкое депрессивное расстройство (также называемое дистимией), с ранним или поздним началом и с атипичными чертами или без них, являющееся депрессивным настроением, которое длится не менее двух лет. У человека с диагнозом стойкое депрессивное расстройство могут быть эпизоды большой депрессии наряду с периодами менее серьезных симптомов, но симптомы должны длиться в течение двух лет, чтобы считаться стойким депрессивным расстройством.

Перинатальная депрессия является гораздо более тяжелой, чем подавленное состояние после родов (относительно легкие симптомы депрессии и тревоги, которые обычно проходят через две недели после родов), которое испытывают многие женщины после родов. Женщины с перинатальной депрессией испытывают выраженную депрессию во время беременности или после родов (послеродовая депрессия). Чувство чрезвычайной грусти, беспокойства и истощения, которое сопровождает перинатальную депрессию, может мешать этим новым матерям выполнять ежедневные действия по уходу за собой и/или за своими детьми.

Психотическая депрессия возникает, когда у человека имеется тяжелая депрессия плюс некоторая форма психоза, например, наличие тревожных ложных убеждений (бреда) или слуховых или зрительных ощущений, которые другие не могут слышать или видеть (галлюцинации). Психотические симптомы обычно имеют депрессивную «тему», такую как мания вины, бедности или болезни.

Сезонное аффективное расстройство характеризуется наступлением депрессии в зимние месяцы, когда естественного солнечного света становится меньше. Эта депрессия обычно проходит весной и летом. Зимняя депрессия, как правило, сопровождается социальным отторжением, продленным сном и увеличением массы тела, предсказуемо возвращается каждый год при сезонных аффективных расстройствах.

Расстройство дисрегуляции настроения (диагностируется у детей и подростков;

DSM-5).

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР; DSM-5).

Биполярное расстройство отличается от депрессии, но оно включено в этот список, поскольку пациенты с биполярным расстройством испытывают эпизоды крайне низкого настроения, которые соответствуют критериям большой депрессии (называемой «биполярная депрессия»). Биполярное расстройство является стойким, эпизодическим и изнурительным состоянием с предполагаемой распространенностью в течение жизни более 2,0%, включая оба типа I (с манией) и II (с гипоманией) (обзор Roon et al, 2015). Биполярное расстройство связано с повторяющимися эпизодами мании, гипомании, смешанных маниакально-депрессивных состояний или психозов, а также с выраженной большой депрессией и дистимией, а также с преобладающими симптомами тревоги, которые приводят к высокому риску потенциально тяжелого функционального нарушения, злоупотребления психоактивными веществами и высокому уровню самоубийств, несчастных случаев и увеличению смертности от сопутствующих медицинских заболеваний – все это несмотря на использование доступных фармакологических и психосоциальных методов лечения (Roon et al, 2015). Депрессивные компоненты расстройства особенно трудно лечить успешно, и на них приходится три четверти из почти 50% недель последующего лечения, которое включает клинически значимую остаточную заболеваемость (обзор Roon et al, 2015).

Другие расстройства настроения, охватываемые термином «депрессия», включают болезнь Альцгеймера с депрессивным настроением, депрессивное настроение при болезни Паркинсона, болезни с тельцами Леви и других деменциях, постинсультную депрессию, шизоаффективные расстройства, расстройство адаптации с депрессивным настроением, а также депрессивное настроение, индуцированное наркотиками и алкоголем.

Депрессию обычно первоначально лечат с помощью лекарств и психотерапии. Если лечение не уменьшает симптомы, может помочь электросудорожная терапия и другие методы стимуляции мозга. Лекарства включают следующие препараты (клиника Майо):

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флуоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил, Пексева), сертралин (Золофт), циталопрам (Целекса) и эсциталопрам (Лексапро).

Ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), такие как дулоксетин (Симбалта), венлафаксин (Эффексор XR), десвенлафаксин (Пристик, Хедезла) и левомилнаципран (Фетзима).

Ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина (ИОЗНД), такие как

бупропион (Веллбутрин, АПЛЕНЗИН, Форфиво XL).

Атипичные антидепрессанты, такие как тразодон и мirtазапин (Ремерон), вортиоксетин (Бринтелликс) и вилазодон (Виибрид).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как имипрамин (Тофранил), нортриптилин (Памелор), амитриптилин, доксепин, тримипрамин (Сурмонтил), дезипрамин (Норпрамин) и протриптилин (Вивактил). Они могут быть очень эффективными, но имеют тенденцию вызывать более серьезные побочные эффекты, чем новые антидепрессанты. Поэтому трициклические антидепрессанты обычно рассматривают как терапию второй линии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), такие как транилципромин (Парнат), фенелзин (Нардил) и изокарбоксазид (Марплан), могут быть назначены, как правило, когда другие лекарства не действуют. Тем не менее, ИМАО обычно не являются антидепрессантами первой линии, потому что они могут иметь серьезные взаимодействия с некоторыми продуктами питания и некоторыми лекарствами, включая противозачаточные таблетки, деконгестанты и некоторые травяные добавки. Селегилин ТТС (Эмсам), более новый ИМАО, может вызывать меньше побочных эффектов, чем другие ИМАО.

Одним из недостатков всех вышеперечисленных антидепрессантов является то, что для них обычно требуется от 2 до 4 недель для начала проявления антидепрессивных эффектов.

(S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (прамипексол) представляет собой синтетическое производное аминотиазола, описанное в патенте US 4886812, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Это агонист ауторецепторов дофамина (Schneider and Mierau 1987), который одобрен для «лечения признаков и симптомов ранней болезни Паркинсона» (в данном документе ниже обозначаемого как «симптоматическое лечение БП») в дозах от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки, при введении в 3 равных дозах (Мирапекс® Инструкция по применению, 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 пролонгированного высвобождения, содержащих 0,375 мг; 0,75 мг; 1,5 мг, 3 мг и 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Он структурно отличается от лекарств, полученных из спорыньи (класса эрголина, например, бромкриптина и перголида). Прамипексол является агонистом рецепторов дофамина D₂, который также является фармакологически уникальным в том смысле, что он является полным агонистом и обладает селективностью в отношении рецепторов для подтипа

рецепторов дофамина D3 подсемейства рецепторов D2. Эти свойства могут давать преимущества как с точки зрения эффективности (полный агонист с потенциалом для более сильных терапевтических эффектов), так и безопасности (селективность рецептора может снижать нежелательные побочные эффекты), по сравнению с доступными в настоящее время агонистами дофамина [Piersey, 1998].

Было также обнаружено, что прамипексол эффективен при лечении депрессивных симптомов у пациентов с БП, хотя и с небольшим уровнем эффекта. 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с 296 пациентами с БП проводили с прамипексолом (от 0,125 до 1,0 мг/кг). Первичной конечной точкой была шкала оценки депрессии Бека (BDI). Результаты показали, что показатели BDI снизились на скорректированное значение 5,9 (SE 0,5) в группе прамипексола и 4,0 (SE 0,5) в группе плацебо. Разница между двумя группами лечения была достоверной ($p = 0,01$; Varone et al., 2010), хотя величина эффекта была небольшой. Кроме того, другие небольшие, часто открытые исследования, в которых прамипексол был добавлен к лечению антидепрессантами (аугментация), также показали небольшую, но достоверную эффективность в пользу прамипексола у пациентов без БП с большим депрессивным расстройством (БДР; Cusin et al., 2013; Goldberg et al., 2004), включая пациентов без БП с устойчивой к лечению депрессией (Hori и Kunigi, 2012; Pae, et al., 2013; Fawcett et al., 2016) и пациентов с депрессией, связанной с биполярным расстройством (обзор в Sienaert et al., 2013; Dell'Osso and Ketter, 2013; Tondo et al., 2014; et al., 2016). Однако Kleebatt et al. (2017) в своем обзоре пришли к выводу, что не было получено четкого доказательства антидепрессантной эффективности для прамипексола, и объяснили это низким уровнем доказательств, небольшими размерами выборки или противоречивыми результатами. Во всех этих отчетах доза прамипексола оставалась в пределах, утвержденных для лечения БП, даже когда в названии публикации упоминаются «высокие дозы» прамипексола (Fawcett et al., 2016). Поскольку в большинстве этих исследований эффективность оказалась небольшой, более высокие дозы прамипексола были протестированы в рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозой (Corrigan et al., 2000). В общей сложности 174 подходящих пациента с диагнозом большой депрессии DSM-III-R (единичный или рецидивирующий эпизод, с меланхолией и психотическими признаками или без них) были назначены в одну из пяти групп лечения: группу плацебо, группу флуоксетина (20 мг/сутки) или одну из трех групп прамипексола (0,375 мг/сутки; 1 мг/сутки; 5 мг/сутки). Пациенты получали плацебо в течение 1 недели, 8-недельного лечения, и проводили 1-недельную последующую оценку после исследования (9-я неделя). Эффективность

измеряли главным образом по изменению от базовой линии в общем балле HAM-D (17-элементная версия), общем балле MADRS и балле по шкале общей клинической оценки тяжести заболевания. Результаты показали, что большинство пациентов в каждой группе лечения завершили исследование (66-86%), за исключением группы прамипексола 5,0 мг (45,4%). В группе прамипексола 5,0 мг 57,6% пациентов прекратили лечение преждевременно, главным образом из-за нежелательных явлений (НЯ), 76% пациентов сообщили о тошноте, а 39% сообщили о рвоте. В конечной точке (8-я неделя) группа прамипексола в дозе 1,0 мг и группа флуоксетина показали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем, в отличие от группы плацебо, по HAM-D ($p = 0,0076$) и по MADRS. Группа прамипексола 5,0 мг имела более выраженное улучшение на 8 неделе (-15,00), но значения p не были доступны для этого теста по сравнению с плацебо из-за высокого показателя отсева.

Взятые вместе, результаты, представленные Corrigan et al. (2000), предполагают, что более высокие дозы прамипексола могут быть более эффективными, но количества, превышающие утвержденные дозы, нельзя использовать из-за высокой частоты нежелательных явлений, ограничивающих дозу (НЯ), особенно тошноты и рвоты. Также ранее исследования на животных позволили предположить, что высокие дозы прамипексола должны быть более эффективными для лечения депрессии. Например, высокие дозы прамипексола оказались эффективными в различных тестах поведения животных, имитирующих симптомы депрессии, включая тест Виллера на ангедонию (Willner et al., 1994), тест с фиксированным интервалом, тест принудительного плавания и тест ингибирования сна REM.

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

Документ US 2014/0024644 (см. также WO 2014/014951 и WO 2014/014962) раскрывает индольные и индазольные производные уксусной кислоты или ацетамида, этерифицированные или N-замещенные азабициклоалкильной или оксаазабициклоалкильной группами, наделенные 5HT₃-антагонистической активностью. Утверждается, что описанные здесь соединения полезны для лечения заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования 5HT₃ рецептора. В этом документе перечислен ряд нарушений, которые можно лечить с помощью 5HT₃-антагониста: рвота, мигрень, токсикомания и наркомания, нейродегенеративные и психические расстройства (включая депрессию), желудочно-кишечные расстройства, иммунологические

расстройства, атеросклероз и воспаление. Документ также раскрывает возможную комбинацию указанных 5НТЗ-антагонистов с шестью классами нейролептических агентов и с большим количеством активных агентов, включая прамипексол. Этот документ не упоминает и не предлагает какую-либо возможную комбинацию с прамипексолом для лечения БДР.

В заключение, несмотря на обширную литературу, в которой сообщается о возможности повышения эффективности антидепрессанта прамипексола, связанного с увеличением дозы прамипексола, в частности, в публикациях Willner et al 1994, Corrigan et al 2000 и US 2011/0071135, прамипексол остается практически неактивным в лечении депрессии.

Таким образом, проблема обеспечения безопасного, хронического, эффективного лечения пациента, страдающего депрессией, с помощью прамипексола еще не решена.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к увеличению терапевтического диапазона для прамипексола, для лечения депрессивных расстройств, таких как БДР, для безопасного обеспечения его полной антидепрессивной эффективности. В частности, настоящее изобретение относится к комбинации прамипексола с 5НТЗ-антагонистом для увеличения терапевтического диапазона для прамипексола.

Было обнаружено, что ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват путем уменьшения или даже устранения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при высоких дозах прамипексола обеспечивает полный антидепрессивный потенциал прамипексола.

Также было обнаружено, что с использованием указанного 5НТЗ-антагониста в сочетании с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом можно безопасно лечить пациента, страдающего депрессией, поддерживая терапевтически эффективную суточную дозу прамипексола с минимальными нежелательными явлениями.

Комбинация указанного 5НТЗ-антагониста с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом обеспечивает полную антидепрессивную эффективность прамипексола.

Например, в случае прамипексола дигидрохлорида моногидрата, его комбинация с указанным 5НТЗ-антагонистом позволяет применять терапевтически эффективную дозу указанного прамипексола дигидрохлорида моногидрата, которая у многих пациентов значительно превышает вышеупомянутую максимальную рекомендуемую дозу (4,5 мг/сутки) прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения симптомов БП, что повышает его эффективность при лечении пациентов, страдающих от БДР.

Более конкретно, было обнаружено, что у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, дозы прамипексола, эквивалентные диапазону от 5 мг до 45 мг на дозу или от 5 мг до 45 мг/сутки, обычно от 5 мг до 20 мг/сутки прамипексола дигидрохлорида моногидрата в сочетании с 5НТЗ-антагонистом, обеспечивают значительную эффективность и быстрое начало действия. Предпочтительно, в комбинации с 5НТЗ-антагонистом суточные дозы прамипексола, эквивалентные от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, обеспечивают безопасное лечение пациентов, страдающих БДР.

До сих пор, несмотря на вышеупомянутую обширную литературу, сообщающую о возможности антидепрессивной эффективности прамипексола, никто не подозревал, что большие депрессивные расстройства можно безопасно лечить, используя комбинацию прамипексола/5НТЗ-антагониста в используемых в настоящее время суточных дозах прамипексола, а также в более высоких суточных дозах, и даже намного выше, чем те, которые рекомендуются для лечения БП, и по существу без нежелательных явлений, присущих прамипексолу.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) 5НТЗ-антагонист; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в эффективной суточной дозе,

для применения для лечения депрессивных расстройств, таких как БДР.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к применению (или способу применения) 5НТЗ-антагониста для обеспечения полной антидепрессивной эффективности прамипексола при лечении БДР.

Точнее, согласно этому первому аспекту, изобретение обеспечивает 5НТЗ-антагонист для применения при лечении БДР в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола. Указанная эффективная суточная доза прамипексола может быть выше и даже намного выше, чем максимальная суточная доза, рекомендуемая при лечении БП.

Согласно этому первому аспекту, изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего от большого депрессивного расстройства, который включает лечение указанного пациента с помощью 5НТЗ-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Указанная эффективная суточная доза (в виде прамипексола дигидрохлорида

моногидрата) может значительно и безопасно превышать максимальную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную для симптоматического лечения БП.

Таким образом, согласно этому первому аспекту способ (или применение) обеспечивает безопасное введение 5НТЗ-антагониста в комбинации с суточными дозами прамипексола (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 0,375 мг до 45 мг. Для каждого пациента после начального титрования, начиная с суточной дозы 0,375 мг, указанную суточную дозу постепенно увеличивают до уровня дозы от 3 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг.

В частности, изобретение относится к способу (или применению указанного 5НТЗ-антагониста) для лечения пациента, страдающего от большого депрессивного расстройства, который включает лечение указанного пациента указанным 5НТЗ-антагонистом в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в суточной дозе, эквивалентной от более 4,5 мг до 45 мг, предпочтительно от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Обычно, как указано выше, указанная суточная доза прамипексола, в зависимости от степени тяжести заболевания, возраста и состояния пациента, будет эквивалентна от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг, или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии со вторым аспектом изобретение обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, состоящего из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для профилактики или лечения нежелательных явлений прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата при лечении БДР, а также, главным образом, для применения указанного прамипексола у пациента, страдающего БДР, в дозах, более высоких и даже намного превышающих рекомендованные максимальные дозы, утвержденные для лечения БП, таким образом увеличивая эффективность прамипексола в борьбе с БДР.

В частности, согласно этому второму аспекту, изобретение обеспечивает применение 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, состоящего из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный

5НТЗ-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для лечения БДР в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Предпочтительно, согласно этому второму аспекту, изобретение обеспечивает применение 5НТЗ-антагониста для изготовления медикамента для безопасного лечения БДР в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), который позволяет значительно и безопасно превышать максимальную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную для симптоматического лечения болезни Паркинсона. Как описано выше, указанная суточная доза (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) составляет от 0,375 мг до 45 мг, в частности от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления для указанного способа (или применения) каждый из указанного 5НТЗ-антагониста и указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата представлен в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и их применяют по отдельности, одновременно или последовательно, пациенту, нуждающемуся в лечении указанной комбинацией, в частности пациенту, страдающему от БДР. Обычно указанные композиции находятся в единичной дозированной форме.

В соответствии с другим вариантом осуществления для указанного применения или указанного способа указанный 5НТЗ-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват смешивают вместе и выполняют в виде фармацевтической композиции (комбинации с фиксированной дозой) в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для введения пациенту, страдающему БДР, нуждающемуся в указанном лечении. Обычно указанные композиции находятся в единичной дозированной форме.

5НТЗ-антагонист, указанный для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты, или тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, предпочтительно можно использовать в комбинации с дозой прамипексола, которая обычно в настоящее время используется для лечения БП, или с более высокой и даже гораздо более высокой дозой. Использование этой комбинации значительно улучшает состояние пациентов, страдающих от БДР, одновременно уменьшая или даже устраняя нежелательные явления для прамипексола, в противном случае непереносимые при использовании одного указанного прамипексола.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно, чтобы указанные 5HT₃-антагонисты обладали доказанной эффективностью или были одобрены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией. Действительно, неожиданно было показано, что ингибиторы 5HT₃ рецепторов, которые блокируют тошноту, рвоту и диарею, вызванные химиотерапевтическими препаратами, в частности, при введении в высоких дозах, также блокируют желудочно-кишечные побочные эффекты прамипексола, не влияя на его эффективность при лечении указанного БДР.

Это открытие удивительно, потому что, несмотря на тяжесть болезней и тот факт, что оба указанных 5HT₃-антагониста и прамипексол были двумя семействами препаратов, которые использовались в течение более десяти лет, каждый по своим показаниям, на сегодняшний день никто не думал, что путем комбинации эффективной дозы указанного 5HT₃-антагониста с эффективной дозой прамипексола можно было бы безопасно улучшить состояние пациентов, страдающих от БДР, также позволяя увеличить терапевтическую дозу прамипексола, в частности дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество/единичную дозу 5HT₃-антагониста в качестве Компонента (а) и эффективное количество/единичную дозу прамипексола, в виде Компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В указанной комбинации Компонент (а) присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг; а Компонент (b) присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, обычно от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата обычно находится в диапазоне, выбранном из группы, включающей от 1,5 мг до 20 мг, от 1,625 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от 5 до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей 5HT₃-антагонист, предпочтительно обладающей доказанной эффективностью или утвержденный для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, для применения для лечения БДР в комбинации с прамипексолом; и к применению фармацевтической комбинации, содержащей указанный

5НТЗ-антагонист и прамипексол, для приготовления медикамента для лечения БДР, содержащего эффективное количество на единичную дозу прамипексола. Указанная эффективная доза может быть выше и даже намного выше, чем максимальная суточная доза прамипексола, рекомендуемая при лечении БП.

Более конкретно, изобретение относится, в соответствии с его аспектами,

- к способу лечения БДР у пациента, нуждающегося в указанном лечении, включающему применение у указанного пациента 5НТЗ-антагониста в комбинации с терапевтически эффективной суточной дозой прамипексола;

- к 5НТЗ-антагонисту для применения для лечения БДР у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с терапевтически эффективной суточной дозой прамипексола; и

- к применению 5НТЗ-антагониста для изготовления медикамента для лечения БДР у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с терапевтически эффективной суточной дозой прамипексола.

Изобретение также обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления лекарственного средства для лечения БДР в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции, содержащей указанный 5НТЗ-антагонист и указанный прамипексол.

5НТЗ-антагонист

Любой из 5НТЗ-антагонистов, особенно тех, которые обладают доказанной эффективностью или утверждены для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, можно использовать в комбинации с дозой прамипексола, которую обычно используют в настоящее время для лечения БП, или с более высокой и даже гораздо более высокой дозой.

Хроническое применение этой комбинации улучшает состояние пациента, страдающего БДР, одновременно уменьшая или даже устраняя нежелательные явления, вызванные указанным прамипексолом.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно указанные 5НТЗ-антагонисты утверждены для профилактики тошноты и рвоты после химиотерапии рака.

Подходящий 5НТЗ-антагонист 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-1H-имидазол-1-ил)метил]-5,6,9,10-тетрагидро-4H-пиридо(3,2,1-jk)карбазол-11-она (силансетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида моногидрата, раскрытых в патенте 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 монометансульфоната моногидрата, раскрытых в US 4906755; (+)-(R)-8,9-дигидро-10-метил-7-[(5-метилимидазол-4-ил)метил]пиридо[1,2-α]индол-6(7H)-она (фабесетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида или малеата, раскрытых в патенте US 5141945; 1-метил-N-((1R,3r,5S)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (гранисетрона) и фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, описанных в патенте 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, раскрытых в патенте US 5223511; 1-фенилметил-2-(1-пиперазинил)-1H-бензимидазола (лерисетрона) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида, раскрытых в патенте US 5266665, и в трансдермальном препарате, в патенте US 6368007; 6-фтор-5-метил-2-[(5-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-LH-пиридо[4,3-b]индол-1-она (луросетрона, CAS 128486-54-4) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его мезилата (GR 87445 N); (±)1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-она (ондансетрона) и фармацевтически приемлемых солей и сольватов, особенно его гидрохлорида дигидрата, раскрытых в US 4695578; (3a,S)-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, раскрытых 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 fumarата, раскрытых в US 5344927; эндо-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-3,3-диметилиндол-1-карбоксамид (3,3-диметил-N-1αH,5αH-тропан-3α-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, раскрытых в патенте 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, раскрытых в US 5563148; раскрытия всех патентов US, упомянутых в этом параграфе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

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

Иллюстративные примеры солей указанных 5HT₃-антагонистов и указанного прамипексола включают кислотнo-аддитивные соли с минеральными кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и 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.

Антагонисты 5HT₃-рецептора, которые одобрены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики 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 (в виде основания ондансетрона), доступном в многодозовых флаконах по 20 мл; палоносетрона гидрохлорид, коммерчески доступный в инъекциях 0,28 мг/5 мл и капсулах 0,56 мг и во флаконах по 0,075 мг/1,5 мл или по 0,25 мг/5 мл (в виде основания палоносетрона); рамосетрон, 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 суточной дозой прамипексола, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, обычно от более 4,5 до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата у пациента, страдающего БДР.

Так, например, пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, которую применяют хронически в комбинации с прамипексолом, 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.

Эта композиция предназначена для введения пациенту, страдающему БДР, в комбинации с фармацевтической композицией в единичной дозированной форме, содержащей прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в количестве на единичную дозу в диапазоне, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от более 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме, содержащая указанный 5НТЗ-антагонист, как описано выше, может содержать другой активный ингредиент, в частности прамипексол, совместно с указанным 5НТЗ-антагонистом, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в комбинации с фиксированной дозой.

Прамипексол

В комбинации по настоящему изобретению полезное действие 5НТЗ-антагониста, противодействующее неблагоприятным эффектам прамипексола у пациентов, страдающих БДР, позволяет безопасно применять суточные дозы прамипексола, в противном случае непереносимые для большинства из указанных пациентов даже в пределах утвержденного в настоящее время диапазона доз (от 0,375 мг до 4,5 мг в сутки) прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Кроме того, 5НТЗ-антагонист, особенно выбранный из тех, которые обладают

доказанной эффективностью или утверждены для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией, позволяет безопасно лечить указанных пациентов суточными дозами прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентными от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида дигидрата.

Фармацевтически приемлемые соли прамипексола представляют собой соли с неорганическими или органическими кислотами, такими 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, но не ограничиваясь ими. Сольватационным растворителем обычно является вода.

Для применения в комбинации с 5НТЗ-антагонистом прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль выполняют в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанный активный ингредиент выполнен в соответствии с известными технологиями для любого пути применения.

В случае прамипексола дигидрохлорида моногидрата коммерческие стабильные фармацевтические композиции, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в WO 2012/0140604 и в WO 2008/122638; и композиции с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в US 8399016; могут быть полезны для применения в комбинации с 5НТЗ-антагонистом для лечения БДР. Содержание этих документов включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки.

В фармацевтических композициях с 5НТЗ-антагонистом количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентно

диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Обычно указанное количество на единичную дозу эквивалентно диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 мг до 20 мг, от 1,6 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единицу формы IR предпочтительно будет эквивалентна диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 мг до 22,5 мг, от 3 мг до 22,5 мг, от более 4,5 мг до 22,5 мг, от более 6 мг до 22,5 мг и от 6,5 мг до 22,5 мг, обычно в диапазоне, выбранном из группы, включающей от 0,125 мг до 10 мг, от 1,5 мг до 10 мг, от 1,625 мг до 10 мг, от 3 мг до 10 мг, от более 4,5 мг до 10 мг, от 5 мг до 10 мг, от более 6 мг до 10 мг и от 6,5 мг до 10 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с 5HT₃-антагонистом).

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в составе ER, включая композиции с замедленным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, будет варьировать в количестве на единичную дозу, которое эквивалентно диапазону, выбранному из группы, состоящей из от 0,375 мг до 45 мг, от 1,5 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, обычно эквивалентно диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,375 мг до 45 мг, от 1,5 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от переносимости (в сочетании с указанным 5HT₃-антагонистом).

Как указано в определениях, приведенные выше количества прамипексола на единичную дозу включают низкие дозы, которые можно использовать, особенно в случае начального титрования суточной дозы прамипексола или в менее частом случае применения при лечении педиатрических пациентов с депрессией.

Если указанным 5HT₃-антагонистом является ондансетрон, количество на единичную дозу (в виде основания ондансетрона) будет варьировать от 8 мг до 32 мг.

Если указанным 5HT₃-антагонистом является доласетрон, количество на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью в указанных выше количествах/единичных дозах будет находиться в диапазоне от 1,5 мг до 200 мг.

Первый аспект изобретения

Как указано выше, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, включающую:

(a) указанный 5НТЗ-антагонист, и

(b) указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

в эффективной суточной дозе,

для использования при лечении БДР.

Согласно первому аспекту варианты осуществления настоящего изобретения включают:

- 5НТЗ-антагонист для применения для лечения БДР у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли; и

- способ лечения пациента, страдающего БДР, который включает применение у пациента, нуждающегося в указанном лечении, 5НТЗ-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

В частности, настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего большим депрессивным расстройством, который включает лечение указанного пациента эффективной дозой 5НТЗ-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

Обычно указанный 5НТЗ-антагонист применяют в суточной дозе от 1 мкг до 300 мг в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола, включая суточную дозу для применения в течение периода титрования, эквивалентную от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Как известно в данной области техники, в случае лечения пациентов лекарственными средствами, потенциально вызывающими тяжелые нежелательные явления, прамипексол можно использовать в самых низких дозах (ежедневно от 0,375 мг до менее 3 мг или до менее 4,5 мг) в комбинации с 5НТЗ-антагонистом, но еще одним преимуществом, обеспечиваемым настоящим изобретением, является увеличение безопасной пороговой дозы титрования из-за сопутствующего присутствия указанного 5НТЗ-антагониста.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением одновременный прием 5НТЗ-антагониста позволяет применять суточные дозы прамипексола, значительно превышающие максимальную суточную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную при лечении БП.

5НТЗ-антагонист, указанный для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, может быть успешно использован в комбинации с прамипексолом по настоящему изобретению.

В этом случае при осуществлении способа (или в соответствии с применением) по настоящему изобретению суточная доза этих 5НТЗ-антагонистов является по меньшей мере столь же высокой, как и при профилактике или лечении тошноты и рвоты у детей или взрослых, подвергающихся хирургическому вмешательству или химиотерапии рака в соответствии с действующими протоколами для указанного лечения или профилактики.

Обычно в способе (или применении) для лечения БДР согласно настоящему изобретению прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, обычно в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, применяют у пациента, которому необходимо указанное лечение, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, от 1,5 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в некоторых случаях от 1,5 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. В указанном способе (или применении) прамипексол вводят указанному пациенту в комбинации с 5НТЗ-антагонистом.

Согласно конкретному варианту осуществления в указанном способе (или применении) указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, который перорально применяют у указанного пациента в суточной дозе от 1,5 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, обычно от 5 мг до 20 мг. Согласно этому варианту осуществления в указанном способе (или применении) указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют у указанного пациента в комбинации с указанным 5НТЗ-антагонистом, применяемым любым путем введения.

Предпочтительно в способе (или применении) для лечения БДР у пациента в соответствии с настоящим изобретением:

- указанный 5НТЗ-антагонист в указанной комбинации выбран из группы, состоящей из ондансетрона или его фармацевтически приемлемой соли, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, и доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 75 мг до 200 мг доласетрона мезилата; и

- указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, в частности от 1,5 мг до 45 мг, от 3

мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Обычно в указанном способе (или применении) указанным 5НТЗ-антагонистом является ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль в эффективной суточной дозе (в виде ондансетрона) от 4 мг до 32 мг, применяемой в комбинации с указанным прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в эффективной суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 1,5 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг.

Для их применения с целью лечения БДР каждый из указанных прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и указанного 5-НТЗ-антагониста обеспечивают в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. В частности, в указанной комбинации указанный 5НТЗ-антагонист представлен в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и, соответственно, указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват также представлены в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Более конкретно, в указанной комбинации:

- указанный 5НТЗ-антагонист обеспечен в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 0,1 мг до 300 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

- указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль обеспечены в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительно в указанной комбинации указанный 5НТЗ-антагонист в указанной композиции выбран из группы, состоящей из ондансетрона и его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, и доласетрона и его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в количестве на единичную дозу,

эквивалентном от 25 мг до 200 мг доласетрона мезилата.

Прамипексол предпочтительно присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 5 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

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

Указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и указанный 5НТЗ-антагонист также могут быть обеспечены вместе, в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции, содержащей указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и указанный 5НТЗ-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Обычно в способе (или применении) по настоящему изобретению указанная комбинация представляет собой комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста и эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Комбинации с фиксированными дозами обеспечивают безопасное одновременное применение прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и 5НТЗ-антагониста.

Как указано выше, при использовании 5НТЗ-антагониста, утвержденного для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией, количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста является по меньшей мере таким же высоким, как детская или взрослая доза, утвержденная для этого показания. Тем не менее, она может быть до 6 раз выше указанной дозы.

В указанных выше комбинациях с фиксированной дозой количество на единичную дозу прамипексола в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата находится в диапазоне, выбранном из группы, включающей от 0,125 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг. Обычно указанный диапазон выбирают из группы, включающей от 0,125 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг; а количество на единичную дозу 5НТЗ-антагониста находится в диапазоне от 1 мкг до 300 мг.

Если 5НТЗ-антагонист представляет собой ондансетрон или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват, его количество на единичную дозу (в виде ондансетрона) составляет от 2 мг до 32 мг, обычно от 4 мг до 32 мг.

Если 5НТЗ-антагонист представляет собой доласетрон или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, его количество на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) составляет от 1,5 мг до 200 мг.

Если указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, то диапазон дозы на пероральную единичную дозу IR в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с 5НТЗ-антагонистом) выбирают из группы, состоящей из 0,125 мг до 22,5 мг, от 1,5 мг до 22,5 мг, от 3 мг до 22,5 мг, от более 4,5 мг до 22,5 мг, от 5 мг до 22,5 мг, от более 6 мг до 22,5 мг и от 6,5 мг до 22,5 мг, обычно от 1,5 мг до 10 мг, от 3 мг до 10 мг, от более 4,5 мг до 10 мг, от 5 мг до 10 мг, от более 6 мг до 10 мг и от 6,5 мг до 10 мг. Если 5НТЗ-антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат, доза ондансетрона на пероральную единичную дозу IR в комбинации с прамипексола дигидрохлорида моногидратом будет эквивалентна от 2 мг до 16 мг, обычно от 4 мг до 16 мг основания ондансетрона.

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата в составе ER, включая композиции с замедленным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, будет находиться в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из от 1,5 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг и от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 1,5 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг и от 6,5 мг до 20 мг в зависимости от переносимости (в комбинации с 5НТЗ-антагонистом).

Если 5НТЗ-антагонистом является ондансетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, количество на единичную дозу ER (в виде ондансетрона) будет варьировать от 8 мг до 32 мг.

Если 5НТЗ-антагонистом является доласетрон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, количество на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) в комбинации с прамипексолом в указанных выше количествах на единичную дозу составляет от 1,5 мг до 200 мг.

Второй аспект изобретения

Второй аспект настоящего изобретения обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, состоящего из фармацевтической

композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для лечения БДР в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Первый вариант осуществления этого второго аспекта изобретения обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, состоящего из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для лечения БДР, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, а также в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанные суточные дозы прамипексола могут быть намного выше, чем максимальная суточная доза прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованная для лечения симптомов БП.

Второй вариант осуществления этого второго аспекта обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента, состоящего из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста, в смеси с фармацевтическим носителем, для лечения БДР, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в дозах, в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата, по меньшей мере таких же, как доза, одобренная для симптоматического лечения БП.

В частности, 5НТЗ-антагонист обеспечивают в фармацевтической композиции, содержащей указанный 5НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 300 мг, от 0,1 мг до 300 мг или от 1 мг до 300 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительный 5НТЗ-антагонист в указанной фармацевтической композиции для показаний к лечению БДР в комбинации с указанным прамипексолом выбран из группы, состоящей из азасетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 10 мг азасетрона гидрохлорида; доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его мезилата моногидрата, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 20 мг до 200 мг доласетрона мезилата; гранисетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, 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 на единичную дозу, 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 на единичную дозу, 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 на единичную дозу, 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 на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона.

Указанный 5НТЗ-антагонист в указанной фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, применяют одновременно или последовательно в комбинации с прамипексолом, также в фармацевтической композиции, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения БДР у пациента, нуждающегося в указанном лечении. Указанные фармацевтические композиции и суточные дозы показаны выше в разделе «Прамипексол».

Эти фармацевтические композиции, постоянно используемые в комбинации друг с другом, впервые позволяют использовать высокие дозы прамипексола для существенного и эффективного лечения пациента, страдающего БДР. Фактически, фармацевтическая композиция, описанная в соответствии со вторым аспектом изобретения, обеспечивает безопасное лечение пациента, страдающего БДР, в комбинации с суточной дозой прамипексола от 0,375 мг до 45 мг, особенно от более 4,5 мг до 45 мг, обычно от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, таким образом облегчая и даже устраняя депрессивное состояние указанных пациентов. В определенных случаях указанная суточная доза прамипексола составляет от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг.

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

5НТЗ-антагонист и прамипексол могут применяться по отдельности или вместе в любой обычной пероральной или парентеральной единичной дозированной форме, такой как капсула, таблетка, порошок, саше, суспензия, раствор или трансдермальное

устройство.

В случае отдельного (одновременного или последовательного) применения указанного 5НТЗ-антагониста в эффективном количестве на единичную дозу и указанного прамипексола в эффективном количестве на единичную дозу каждый из них может быть упакован в набор, содержащий указанный 5НТЗ-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в контейнере; и указанный прамипексол в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в другом отдельном контейнере.

В случае одновременного применения, как также указано выше, указанный 5НТЗ-антагонист и указанный прамипексол могут быть приготовлены вместе в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста и эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Третий вариант осуществления этого второго аспекта изобретения обеспечивает применение указанного 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента для лечения БДР, причем указанный медикамент представляет собой комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 5НТЗ-антагонист и в качестве второго активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Согласно этому третьему варианту осуществления этого второго аспекта изобретения, указанная комбинация с фиксированной дозой состоит из фармацевтической композиции, содержащей:

(а) указанный 5НТЗ-антагонист; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), по меньшей мере столь же высоким, как количество на единичную дозу, одобренное для лечения БП, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для использования с целью лечения БДР.

Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления этого второго аспекта изобретения, указанная комбинация с фиксированной дозой состоит из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей:

(а) указанный 5НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу, по меньшей мере таком же высоком, как и количество на единичную дозу, одобренное для профилактики

тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), по меньшей мере таком же высоком, как количество на единичную дозу, одобренное для лечения БП,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения БДР.

В целом, в вышеуказанной фармацевтической композиции указанный 5-НТЗ-антагонист присутствует в количестве от 1 мкг до 300 мг, а указанный прамипексол присутствует в количестве от 0,125 мг до 45 мг.

Если 5НТЗ-антагонист выбран из числа тех, которые показаны для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики вызванной химиотерапией тошноты и рвоты, указанный 5НТЗ-антагонист присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу, по меньшей мере таком же высоком, как количество на единичную дозу, имеющее доказанную эффективность или одобренное для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты или для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, и до 6 раз выше указанной дозы. Указанные 5НТЗ-антагонисты и их количества на единичную дозу в фармацевтических композициях для применения при лечении БДР иллюстрируются в разделе «5НТЗ-антагонист».

В этих комбинациях с фиксированной дозой количество на единичную дозу прамипексола в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата обычно составляет от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг; а количество на единичную дозу 5НТЗ-антагониста находится в диапазоне от 1 мкг до 300 мг.

Если 5НТЗ-антагонист представляет собой ондансетрон или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, его количество на единичную дозу (в виде ондансетрона) составляет от 2 мг до 32 мг, обычно от 4 мг до 32 мг.

Если 5НТЗ-антагонист представляет собой доласетрон или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, его количество на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) составляет от 1,5 мг до 200 мг.

Предпочтительная комбинация с фиксированной дозой состоит из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей:

(a) 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из алосетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу (в виде алосетрона) от 0,25 мг до 2 мг; азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности его гидрохлорида, в

количестве на единичную дозу от 5 мг до 10 мг; доласетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности его мезилата моногидрата, в количестве на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) от 25 мг до 200 мг; гранисетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона; ондансетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, его гидрохлорида дигидрата, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона; палонсетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона; рамосетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу от 50 мкг до 40 мг; и трописетрона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, его гидрохлорида, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 5 мг основания трописетрона; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, и обычно эквивалентном диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 мг до 20 мг, от 3 мг до 20 мг, от более 4,5 мг до 20 мг, от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг, и от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная предпочтительная композиция содержит в качестве активных ингредиентов:

(a) 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из ондансетрона или его соли или сольвата, в количестве (в виде основания ондансетрона) от 2 мг до 32 мг; и доласетрона в количестве (в виде доласетрона мезилата) от 25 мг до 200 мг; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 0,125 мг до 45 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанная предпочтительная композиция предпочтительно содержит в качестве Компонента (b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), выбранном из группы, состоящей из от 3 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг и от более 6 мг до 45 мг, и от 6,5 мг до 45 мг.

Комбинация с фиксированной дозой 5НТЗ-антагониста/ прамипексола, обычно для применения при лечении БДР, состоит из фармацевтической композиции, содержащей 5НТЗ-антагонист, выбранный из группы, состоящей из ондансетрона или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в количестве, соответствующем от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона в качестве Компонента (а); и прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг, от более 6 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в качестве Компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

При этом количества на единичную дозу прамипексола включают низкие дозы, которые можно использовать, особенно в случае титрования суточной дозы прамипексола или в менее частом случае применения при лечении педиатрических пациентов с депрессией.

Составы

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению для перорального, подкожного, внутривенного, трансдермального или местного применения активные ингредиенты предпочтительно применяют в форме дозированных единиц в смеси с классическими фармацевтическими носителями или наполнителями.

Фармацевтические композиции могут быть обеспечены в пероральных формах, таких как таблетки или желатиновые капсулы, в которых 5HT₃-антагонист или прамипексол 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 если необходимо, связующий агент, такой как алюмосиликат магния, 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 другие подходящие материалы, чтобы иметь пролонгированную или замедленную активность за счет постепенного высвобождения заранее определенного количества 5HT₃-антагониста или прамипексола (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), или обоих активных ингредиентов. Пероральные препараты также могут быть в форме капсул, обеспечивающих пролонгированное высвобождение прамипексола (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.

В указанных выше фармацевтических композициях предпочтительным активным ингредиентом - прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом является основание прамипексола или его дигидрохлорида моногидрат, а предпочтительным активным ингредиентом - 5HT₃-антагонистом является основание ондансетрона или его гидрохлорида дигидрат, или основание доласетрона или его мезилата моногидрат.

Для предполагаемого применения при лечении БДР в сочетании с прамипексолом 5HT₃-антагонист обеспечивают в виде фармацевтической композиции, где указанный 5HT₃-антагонист находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Дозировка, то есть количество активного ингредиента на единичную дозу, вводимую пациенту, может широко варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья пациента. Эта дозировка в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, как показано здесь выше, включает применение разовой дозы от 1 мкг до 300 мг в зависимости от активности каждого 5HT₃-антагониста и возраста пациента, а также разовой дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной от 0,125 мг до 45 мг, обычно от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от возраста пациента, от одного до трех раз в сутки путем внутривенного, подкожного, перорального или чрескожного введения в зависимости от количества дозы каждого из активных ингредиентов. Если 5HT₃-антагонистом является ондансетрона гидрохлорида дигидрат, указанная дозировка (единичная доза) составляет от 4 мг до 16 мг (в пересчете на ондансетрон): и если прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, указанная дозировка (единичная доза) составляет от 0,125 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг.

Ондансетрон также можно вводить через трансдермальную систему доставки

лекарств (TDDS). «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 WO 2013/061969 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 полиакрилатом, как описано в US 8802134; пластырь, состоящий из несущего слоя и слоя адгезивного агента, расположенного по меньшей мере на одной поверхности несущего слоя, как описано в патенте US 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 5686097, US 5747065, US 5750137 и US 5900250; пластырь со связующим слоем, не контролирующим скорость высвобождения, на проксимальной 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 включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, но не ограничиваясь ими. Предпочтительно система трансдермальной доставки лекарства представляет собой пластырь, пэтч-помпу, инфузионный насос или микронасос.

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, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для хронического применения в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в количестве на единичную дозу (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 0,125 мг до 45 мг, от 3 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 0,125 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг, для применения в суточной дозе от 1,5 мг до 45 мг, предпочтительно от 3 мг до 45 мг, предпочтительно от 5 мг до 45 мг или от 6,5 мг до 45 мг, обычно от 1,5 мг до 20 мг, предпочтительно от 3 мг до 20 мг, предпочтительно от 5 мг до 20 мг или от 6,5 мг до 20 мг, может включать алосетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу (в виде алосетрона) от 0,25 мг до 2 мг для применения в суточной дозе от 0,25 мг до 3 мг; азасетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу от 5 мг до 10 мг для применения в суточной дозе от 15 мг до 20 мг; доласетрона мезилата моногидрат в количестве на единичную дозу (в виде доласетрона мезилата) от 25 мг до 200 мг для применения в суточной дозе от 75 мг до 200 мг; гранисетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 2 мг основания гранисетрона, для введения в суточной дозе от 1,5 мг до 8 мг;

ондансетрона гидрохлорида дигидрат в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2 мг до 8 мг основания ондансетрона, для введения в суточной дозе от 6 мг до 32 мг; палонсетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 0,5 мг основания палонсетрона, для введения в суточной дозе от 0,75 мг до 2 мг; рамосетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу от 50 мкг до 20 мг для введения в суточной дозе от 75 мкг до 40 мг; или трописетрона гидрохлорид в количестве на единичную дозу, эквивалентном 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, азасетрона 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, включая оба предельных значения.
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.
6. 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 ВИЧ 2.
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 рвотных позывов, 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, эквивалентно 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 Периода 2 исследования 3 из 5 субъектов переносили максимальную дозу прамипексола, разрешенную протоколом 6 мг, 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)

ИД субъекта	FID-1 (только прамипексол)	FID-1, ограничивающие дозу нежелательные явления	FID-2 Праимипексол + 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 Периода 2 была выше, чем MTD в течение Периода 1 у всех субъектов, а у 2 субъектов MTD-2 была увеличена более чем в 3 раза.

Таблица 3. Список максимальных переносимых доз (MTD)

ИД субъекта	MTD-1 (только прамипексол)	Максимальная переносимая доза прамипексола + ондансетрон	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

Результаты показали, что совместное применение ондансетрона с прамипексолом обеспечивает переносимое увеличение дозы прамипексола, что приводит к переносимости более высоких доз прамипексола, чем если бы прамипексол вводили по отдельности.

В заключение, совместное пероральное применение высоких доз ондансетрона с прамипексолом предотвращало возникновение желудочно-кишечных нежелательных явлений, когда прамипексол применяли в дозах, равных или превышающих рекомендуемую эффективную дозу для лечения симптомов болезни Паркинсона.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего большим депрессивным расстройством, который включает лечение указанного пациента 5-НТЗ-антагонистом в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, в котором в указанной комбинации указанный 5НТЗ-антагонист применяют в суточной дозе от 1 мкг до 300 мг.

3. Способ по п.1, в котором 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, палоносетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, рамосетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов; и трописетрона и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

4. Способ по п.1, в котором указанный прамипексол представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

5. Способ по п.1, в котором в указанной комбинации
- указанный 5НТЗ-антагонист выбран из группы, состоящей из ондансетрона или его фармацевтически приемлемой соли, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона; и доласетрона и его фармацевтически приемлемых солей, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 75 мг до 200 мг доласетрона мезилата; и

- указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

6. Способ по п.5, в котором в указанной комбинации указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют в суточной дозе, эквивалентной от 1,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

7. Способ по п.5, в котором в указанной комбинации указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют в суточной дозе, эквивалентной от 5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

8. Способ по п.5, в котором в указанной комбинации указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль применяют в суточной дозе, эквивалентной от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

9. Способ по п.1, в котором в указанной комбинации указанный 5-НТЗ-

антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват включены в фармацевтическую композицию в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

10. Способ по п.1, в котором в указанной комбинации

- указанный 5НТЗ-антагонист представлен в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 5НТЗ-антагонист в количестве на единичную дозу от 0,1 мг до 300 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

- указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль представлены в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

11. Способ по п.10, в котором

- указанный 5НТЗ-антагонист в указанной композиции выбран из группы, состоящей из ондансетрона и его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2 мг до 32 мг основания ондансетрона, и доласетрона и его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 25 мг до 200 мг доласетрона мезилата; и

- указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль в указанной композиции присутствует в количестве от 1,5 мг до 45 мг.

12. Способ по п.11, в котором в указанной композиции указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

13. Способ по п.11, в котором в указанной композиции указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 6,5 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

14. Способ по п.11, в котором в указанной композиции указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 6,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

15. 5НТЗ-антагонист для применения при лечении больших депрессивных расстройств у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение 5НТЗ-антагониста для приготовления медикамента для лечения больших депрессивных расстройств в комбинации с эффективной суточной дозой

прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Применение по п.16, где в указанной комбинации указанный медикамент представляет собой фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль также находится в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

18. Применение по п.17, где указанная комбинация представляет собой комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного 5НТЗ-антагониста и эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.