

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090180** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.05.26

(22) Дата подачи заявки
2018.06.28

(51) Int. Cl. *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/396 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ NK1-АНТАГОНИСТА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ**

(31) **62/527,215**

(32) **2017.06.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/039883**

(87) **WO 2019/006050 2019.01.03**

(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 NK1-антагониста с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, полезная для лечения депрессивных расстройств, включая большое депрессивное расстройство.

A1

202090180

202090180

A1

КОМПОЗИЦИИ NK-1 АНТАГОНИСТА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент US с серийным номером 62/527,215, поданной 30 июня 2017 года, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области лечения депрессии.

Объект изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, включающим (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и антагонист нейрокининового рецептора подтипа-1 («NK₁-антагонист»), включая комбинации с фиксированными дозами, и к их применению для лечения больших депрессивных расстройств.

Настоящее изобретение также включает способы лечения депрессивных расстройств путем применения антагониста нейрокининового рецептора подтипа-1 (здесь ниже обозначается как «NK₁-антагонист») в комбинации с суточной дозой прамипексола, которая превышает вплоть до 10 раз, до 4,7 раз или в 1,1-10 раз максимальную суточную дозу прамипексола, рекомендуемую для облегчения моторных симптомов болезни Паркинсона. Изобретение также включает применение NK₁-антагониста для лечения депрессивных расстройств в комбинации с суточной дозой прамипексола, которая превышает вплоть до 10 раз, до 4,7 раз или в 1,1-10 раз максимальную суточную дозу прамипексола, рекомендуемую для облегчения моторных симптомов болезни Паркинсона. Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую в качестве активного ингредиента высокую дозу (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в комбинации с NK₁-антагонистом.

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.

- «HAMД»: 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.

- «NK1-антагонист»: антагонист нейрокининового рецептора подтипа-1, в литературе также упоминаемый как NK1-антагонист рецептора или ингибитор NK1 рецептора.

- «Эффективная суточная доза NK1-антагониста»: в контексте настоящего описания относится к суточной дозе указанного NK1-антагониста от 1 мкг до 600 мг.

- «Прамипексол»: (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в качестве активного ингредиента, включая 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 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 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 NK1-антагониста или прамипексола: это выражение указывает на то, что любая соль указанного прамипексола или указанного NK1-антагониста может быть сольватирована 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.

- «Максимум переносимой дозы», «максимальная переносимая доза» или «МТД» означает максимальную переносимую дозу лекарственного средства или лечения, которая не вызывает неприемлемых нежелательных явлений. Например, максимальная переносимая доза определяется в клинических испытаниях путем тестирования повышающихся доз в различных группах людей до тех пор, пока не достигается наивысшая доза с приемлемыми побочными явлениями. Доза прамипексола может быть выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности. В частности, она может быть в 1,1-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, что включает дозу в 1,5-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу в 2,5-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу в 3-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу в 4-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, и дозу в 6-10 раз выше максимальной переносимой дозы прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничиваясь этим.

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 при БДР.

Признаки и симптомы депрессии обычно включают следующее: постоянное грустное, тревожное или «опустошенное» настроение; чувство безнадежности или пессимизма; раздражительность; чувство вины, бесполезности или беспомощности; потерю 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 (брета) 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), относятся к этой категории.

Атипичные антидепрессанты, такие как тразодон и миртазапин (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 симптомов болезни Паркинсона (БП) в дозах от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки, при введении в 3 равных дозах (Мирапекс® Инструкция по применению, май 2018) или в одной дозе раз в сутки (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 (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].

По данным литературы, 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 три раза в сутки). 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 (Hogi и Kunigi, 2012; Rae, 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). 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 (Cortigan 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 (42,4%). 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 HAMD ($p = 0,0076$) 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, но также и не связанных с ЖКТ нежелательных явлений, таких как чрезмерная потливость, легкая и выраженная головная боль. 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.

Однако из-за нежелательных явлений прамипексола остается нерешенной проблема обеспечения безопасного, длительного, эффективного лечения пациентов, страдающих депрессией, с применением прамипексола.

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 NK1-антагониста с прамипексолом для увеличения терапевтического диапазона для прамипексола.

Было обнаружено, что NK1-антагонист путем уменьшения или даже устранения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при высоких дозах прамипексола обеспечивает полный антидепрессивный потенциал прамипексола.

Таким образом, безопасное применение прамипексола в дозах, которые превышают, и даже сильно превышают максимальную дозу, рекомендованную для облегчения симптомов болезни Паркинсона (таких, как моторные симптомы), обеспечивает существенное улучшение у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Альтернативно, безопасное применение доз прамипексола, превышающих, и даже

сильно превышающих максимальную переносимую дозу для облегчения симптомов болезни Паркинсона (таких, как моторные симптомы), обеспечивает существенное улучшение у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Более конкретно, было установлено, что в случае прамипексола дигидрохлорида моногидрата, его комбинация с указанным NK1-антагонистами позволяет применять терапевтически эффективную дозу указанного прамипексола дигидрохлорида моногидрата, которая будет существенно превышать максимальную рекомендованную дозу (4,5 мг/сутки) прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения симптомов БП, таким образом, повышая его эффективность в лечении пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР.

Более конкретно, было установлено, что комбинация прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с NK1-антагонистом позволяет применять терапевтически эффективную дозу, которая может быть до 10 раз, до 4,7 раз, или в 1,1-10 раз выше вышеупомянутой максимальной дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованной для лечения симптомов БП.

Комбинация NK1-антагониста и прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата действует путем обеспечения полной антидепрессантной активности прамипексола благодаря высоким дозам прамипексола, которые могут быть использованы в комбинации с указанным NK1-антагонистом.

Также было установлено, что у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, суточные дозы прамипексола (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) в диапазоне от более 4,5 мг до 45 мг в сутки, или от 15 мг до 45 мг/сутки, в комбинации с NK1-антагонистом, обычно показанные для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты или индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, обеспечивают значительную эффективность и быстрое начало действия.

Более конкретно, было обнаружено, что у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, применение NK1-антагониста в комбинации с суточными дозами прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата от более 4,5 мг до 21 мг/сутки, и даже от более 6 мг до 21 мг/сутки или от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, также обеспечивают значительную эффективность и быстрое начало действия.

Также было установлено, что путем применения антагониста NK1-рецептора, также обозначаемого как ингибитор NK1-рецептора или просто NK1-антагонист, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически пригодной солью, можно лечить пациента, страдающего депрессией, путем поддержания эффективной суточной дозы

прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с минимальным побочным эффектом.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, содержащую:

(a) NK1-антагонист; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, содержащую:

(a) NK1-антагонист; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), превышающей максимальную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную для облегчения моторных симптомов БП,

для применения в лечении депрессивных расстройств, включая БДР.

Указанная суточная доза прамипексола в указанной комбинации до 10 раз, до 4,7 раз, или от 1,1 до 10 раз выше максимальной дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованной для облегчения моторных симптомов БП.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение NK1-антагониста для обеспечения полной антидепрессантной эффективности прамипексола в лечении БДР.

Далее, изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего депрессивным расстройством, включающий лечение указанного пациента NK1-антагонистом, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Далее, изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего депрессивным расстройством, включающий лечение указанного пациента NK1-антагонистом, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), до 10 раз, до 4,7 раз, или от 1,1 до 10 раз превышающей максимальную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную для облегчения симптомов болезни Паркинсона, таких как моторные симптомы (4,5 мг/сутки).

Суточная доза NK1-антагониста составляет от 1 мкг до 600 мг, а суточная доза прамипексола (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста и состояния пациента, и включая низкие дозы для применения во время периода титрования, будет находиться в диапазоне от 0,375 мг до 45 мг, обычно от 0,375 мг до 21 мг. Для лечения депрессии указанная суточная доза

предпочтительно составляет от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, или от 15 мг до 45 мг, обычно от более 4,5 мг до 21 мг, в частности от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг, или от 15 мг до 21 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления для указанного применения или указанного способа указанный NK1-антагонист, в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг или от 1 мг до 600 мг, и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 21 мг, или от более 6 мг до 21 мг, каждый приготовлен в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем и применяется по отдельности, одновременно или последовательно, у пациента, нуждающегося в лечении указанной комбинацией, и в частности, у пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР.

В соответствии с другим вариантом осуществления, указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват смешивают вместе в фармацевтической композиции (в комбинации с фиксированной дозой) в сочетании с фармацевтическим носителем, для применения у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В соответствии с этим вариантом осуществления указанный NK1-антагонист в количестве от 1 мкг до 600 мг или от 1 мг до 600 мг, и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, от 15 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 21 мг, или от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг, от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, смешивают вместе и готовят в фармацевтической композиции (комбинации с фиксированной дозой), в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В соответствии с изобретением, указанный NK1-антагонист может быть приготовлен в виде фармацевтической композиции, включающей указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг или от 1 мг до 600 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения с целью профилактики или лечения нежелательных явлений суточных доз прамипексола, которые у некоторых пациентов могут быть выше, и даже гораздо выше максимальной дозы (4,5 мг/сутки), в настоящее время рекомендованной для облегчения моторных симптомов болезни Паркинсона.

Для применения с целью лечения депрессивных расстройств, включая БДР, в комбинации с NK1-антагонистом, прамипексол готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, включающей указанный прамипексол в количестве на IR- или ER-форму (включая низкие дозы для применения во время периода титрования), эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, для указанного применения в комбинации с NK1-антагонистом, прамипексол готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, включающей указанный прамипексол в количестве на IR-форму (включая низкие дозы для применения во время периода титрования), эквивалентном от 0,125 мг до 22,5 мг, предпочтительно от 1,5 мг до 22,5 мг, от более 3 мг до 22,5 мг, от 5 мг до 22,5 мг, от 6,5 мг до 22,5 мг, или от 7,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для указанного применения в комбинации с NK1-антагонистом прамипексол готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, включающей указанный прамипексол в количестве на ER-форму (включая низкие дозы для применения во время периода титрования), эквивалентном от 0,375 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, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с одним вариантом осуществления, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата на IR- или ER-форму будет находиться в диапазоне от 0,125 мг до 21 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 21 мг, от 1,88 мг до 21 мг, от 2,4 мг до 21 мг, от 3 мг до 21 мг, более предпочтительно от более 4,5 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг, или от 15 мг до 21 мг.

Предпочтительно, в соответствии с этим вариантом осуществления количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в ER-составе, включая композиции пролонгированного высвобождения и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет находиться в количестве, эквивалентном от более 4,5 мг до 21 мг, в частности, от 4,8 мг до 21 мг или от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от переносимости (в комбинации с указанным NK1-антагонистом).

В вышеупомянутых комбинациях с прамипексолом в вышеуказанных количествах на единичную дозу,

- если NK1-антагонистом является апрепитант, количество на единичную дозу будет составлять от 10 мг до 250 мг;

- если NK1-антагонистом является ролапитант, количество на единичную дозу будет составлять от 30 мг до 270 мг.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к Компоненту (а) NK1-антагонисту в качестве ингибитора нежелательных явлений в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, Компонентом (b) в суточной дозе, превышающей до 10 раз, вплоть до 4,7 раз, или от 1,1 до 10 раз максимальную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, утвержденную для лечения моторных симптомов болезни Паркинсона. Указанная комбинация, включая комбинации с фиксированными дозами, полезна для лечения депрессивных расстройств, включая БДР. Указанная комбинация, включая комбинации с фиксированными дозами, также предназначена для лечения депрессивных расстройств, включая БДР.

Настоящее изобретение также относится к Компоненту (а) NK1-антагонисту в качестве ингибитора нежелательных явлений в сочетании с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, Компонентом (b) в суточной дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая суточная доза включает дозу, превышающую в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, и дозу, превышающую в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается ими.

В частности, изобретение относится, в соответствии с его аспектами,

- к способу лечения депрессивных расстройств, включая БДР, путем применения у пациента NK1-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли;

- к Компоненту (а) NK1-антагонисту для применения для лечения депрессивных расстройств, включая БДР, у пациента в комбинации, в качестве Компонента (b), с

прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в суточной дозе;

- к применению NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства для лечения депрессивных расстройств, включая БДР, у пациента в комбинации (включая комбинацию с фиксированной дозой) с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли;

- к применению NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, причем указанное лекарственное средство состоит из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист, и в качестве другого активного ингредиента, прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль;

и

- к способу (или применению) NK1-антагониста в качестве ингибитора нежелательных эффектов прамипексола при лечении депрессивного расстройства, включая БДР.

Настоящее изобретение также относится к комбинации с фиксированной дозой (a/b), содержащей указанный Компонент (a) NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в Компоненте (b) в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем. Эта комбинация с фиксированной дозой полезна и предназначена для лечения депрессивных расстройств, включая БДР, у пациента.

Компонент (a) NK1-антагонист

Любой из NK1-антагонистов, описанных в литературе, является полезным ингибитором нежелательных явлений прамипексола и может безопасно использоваться в качестве Компонента (a) в комбинации с дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата из Компонента (b), которая превышает до 10 раз, до 4,7 раз или от 1,1 до 10 раз максимальную суточную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендуемую для облегчения моторных симптомов БП.

Любой из NK1-антагонистов, описанных в литературе, является полезным ингибитором неблагоприятного воздействия прамипексола и может безопасно использоваться в качестве Компонента (a) в комбинации с дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в Компоненте (b), которая превышает в 1,1 до 10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая доза включает дозу, превышающую в 1,1-10 раз

максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при введении по отдельности, дозу, превышающую в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, и дозу, превышающую в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается ими.

Предпочтительно, указанный Компонент (а) NK1-антагонист выбран из группы, состоящей из:

- 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси]-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (апрепитанта); описанного в US 5719147, в жидкой пероральной композиции, в US 2017/0035774, и в эмульсии для инъекций во однодозовом флаконе внутривенного введения, содержащем 130 мг апрепитанта в 18 мл эмульсии (Cinvanti®), описанной в US 9808465 (содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте);

- [3-{{(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси]-3-(4-фторфенил)морфолин-4-ил]метил}-5-оксо-2H-1,2,4-триазол-1-ил]фосфоновой кислоты (фосапрепитанта), раскрытого, например, в виде меглюминовой соли в US 5693336 и в виде ди(циклогексиламиновой) соли в US 2016/0355533, содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- (2S,4S)-4-(4-ацетил-1-пиперазинил)-N-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил]-2-(4-фтор-2)-метилфенил)-N-метил-1-пиперидинкарбоксамид (касопитанта), описанного в US 7294630, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- (2S)-1-[(3aS,4S,7aS)-4-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-7,7-дифенил-1,3,3a,5,6,7a-гексагидроизоиндол-2-ил]-2-(2-метоксифенил)пропан-1-она (INN: дапитант);

- (2S,3S)-N-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-2-(дифенилметил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин (маропитанта), раскрытого в US 5807867, WO2005/082416 и EP 3173071, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

- (2S,3S)-2-дифенилметил-3-[(5-изопропил-2-метоксибензил)амино]хинуклидина (INN: эзлопитант), раскрытого Evangelista S. (2001). «Ezlopitant. Pfizer», Current Opinion in

Investigational Drugs: 2 (10): 1441-3; обзор приведен в Drugs: The Investigation Drugs Journal 6(8): 758-72;

- (2S)-N-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-2-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-N-метил-2-фенилацетамида (INN: фигопитант);

- N-[(2R)-1-[ацетил-[(2-метоксифенил)метил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил]-2-(4-пиперидин-1-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (INN: ланепитант);

- 2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-N,2-диметил-N-[4-(2-метилфенил)-6-(4-метил-1-пиперазинил)-3-пиридинил]пропанамида (нетупитанта), описанного в US 6297375, US 6719996 и US 6593472, и в пероральной композиции, включающей 300 мг нетупитанта и палоносетрона гидрохлорида в количестве, эквивалентном 0,5 мг основания палоносетрона, в дальнейшем упоминаемом как «нетупитант-300/палоносетрон-0,5», в US 8951969, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

- {4-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-N,2-диметилпропанамидо}-4-(2-метилфенил)пиридин-2-ил]-1-метилпиперазин-1-иум-1-ил}метилгидрофосфата (INN: фоснетупитант), описанного в WO 2013/082102, и в чистой кристаллической форме в US 2017/0096442, доступного в виде инъекционной композиции, содержащей 235 мг фоснетупитанта и палоносетрон гидрохлорид в количестве, эквивалентном 0,25 мг основания палоносетрона (Акунзео® для инъекций), в настоящем документе ниже упоминаемого как «нетупитант-235/палоносетрон-0,25», описания которого включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки;

- (2R,4S)-4-[(8aS)-6-оксо-1,3,4,7,8,8a-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2-ил]-N-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил]-2-(4-фтор-2-метилфенил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид малеата (INN: орвепитант), раскрытого в US 7652012 и в US 8309553, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

- (5S,8S)-8-({(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси}метил)-8-фенил-1,7-диазаспиро[4,5]декан-2-она (ролапитанта), описанного в US 7049320, и для его инъекционной формы, в US 9101615, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

- 3-((3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметилфенил)этокси]-4-(4-фторфенил)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-октагидроизоиндол-2-ил]циклопент-2-ен-1-она (серлопитанта), описанного в US 7544815 и US 7217731, содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- 2-(S)-(4-фтор-2-метил-фенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты [1-(R)-(3,5-бис-

трифторметил-фенил)этил]метиламида (INN: вестипитант), описанного в WO 2001/25219, и в составе для внутривенного введения, имеющего пониженную тенденцию к индукции гемолиза, в WO 2012/175434, содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки во всей полноте; и

- (2S,3S)-N-[(2-метокси-5-[5-(трифторметил)тетразол-1-ил]фенилметил]-2-фенилпиперидин-3-амин) (INN: вофопитант), раскрытого в US 5703240 (см. также US 8093268), а также описанного Gardner CJ et al. Regul Pept. 1996 Aug 27; 65 (1): 45-53, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

и фармацевтически приемлемых солей каждого из указанных NK1-антагонистов.

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей основных предпочтительных NK1-антагонистов включают кислотно-аддитивные соли с минеральными кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и кислотно-аддитивные соли 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, аскорбиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, глюконовая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное.

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей кислых NK1-антагонистов, таких как фосапрепитант, включают соли с неорганическими основаниями, такие как соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, и соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, соли N-метил-D-глюкамина (меглюмина) и соли с аминокислотами, как описано в патенте US 5693336, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Предпочтительные NK1-антагонисты для применения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином выбраны из группы, состоящей из:

- апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- касопитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- маропитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,

- эзиопитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- ланепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- нетупитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- орвапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- серлопитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- вестипитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов,
- вофопитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и
- нетупитанта-300/ палоносетрона-0,5.

Апрепитант, фосапрепитант меглюмин, фосапрепитант ди(циклогексиламин), ролапитант, ролапитанта гидрохлорид и нетупитант-300/ палоносетрон-0,5 являются особо предпочтительными NK1-антагонистами.

Антагонисты рецептора NK1, которые утверждены 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, апрепитант, коммерчески доступный (Emend®) в капсулах, содержащих 40 мг, 80 мг или 125 мг апрепитанта; или фосфапрепитант димеглюмин (Emend® Injection) во флаконах, содержащих 115 мг или 150 мг фосфапрепитанта; ролапитант, доступный как (Varubi®) в таблетках по 90 мг; и нетупитант, доступный как (Akynzeo®) в комбинации с фиксированной дозой в капсулах, содержащих 300 мг нетупитанта и 0,5 мг NK1-антагониста палоносетрона (в виде гидрохлорида), далее обозначенный как «нетупитант-300 мг/палоносетрон 0,5 мг». Каждый из этих препаратов является особо предпочтительным NK1-антагонистом Компонентом (а) для комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемыми солями и сольватами из Компонента (b) в соответствии с настоящим изобретением.

В вышеупомянутом способе, применении и комбинации, включая комбинации с фиксированной дозой, указанный NK1-антагонист присутствует в количестве на единичную дозу и вводится в суточной дозе от 1 мкг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг, или от 1 мг до 300 мг.

Более конкретно, в указанной комбинации указанный NK1-антагонист выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 250 мг апрепитанта; фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 250 мг апрепитанта; ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в суточной дозе, эквивалентной от 15 мг до 270 мг ролапитанта, нетупитанта и

его фармацевтически приемлемых солей, в суточной дозе, эквивалентной от 300 мг до 600 мг; и нетупитанта-300/ палоносетрона-0,5.

Предпочтительно, для указанного применения при лечении депрессивных расстройств, включая БДР, у пациента указанный NK1-антагонист из указанного Компонента (а) является апрепитантом в суточной пероральной дозе от 10 мг до 250 мг; ролапитантом в суточной пероральной дозе от 30 мг до 270 мг или нетупитантом 300 мг/палоносетроном 0,5 мг, при пероральном применении раз в сутки, каждый в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью из Компонента (b) в суточной дозе, превышающей до 10 раз, до 4,7 раз или от 1,1 до 10 раз максимальную рекомендуемую дозу для лечения моторных симптомов болезни Паркинсона.

Предпочтительно, для указанного применения при лечении депрессивных расстройств, включая БДР, у пациента указанный NK1-антагонист из Компонента (а) является апрепитантом в суточной пероральной дозе от 10 мг до 250 мг; ролапитантом в суточной пероральной дозе от 30 мг до 270 мг, или нетупитантом 300 мг/ палоносетроном 0,5 мг, в суточной пероральной дозе, каждый в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью из Компонента (b) в суточной дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая суточная доза включает дозу, превышающую в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, и дозу, превышающую в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается ими.

Для применения у пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР, в сочетании с прамипексолом каждый из указанных выше NK1-антагонистов готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В частности, указанный активный ингредиент NK1-антагонист указанной

фармацевтической композиции выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 15 мг до 270 мг ролапитанта; нетупитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 300 мг до 600 мг; и нетупитанта-300/палоносетрона-0,5.

Предпочтительно указанным NK1-антагонистом является апрепитант в количестве на единичную дозу от 10 мг до 250 мг; фосапрепитант меглюмин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; или ролапитант в количестве на единичную дозу от 15 мг до 270 мг или от 30 мг до 270 мг.

Как указано выше, используя NK1-антагонист в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, можно лечить пациента, страдающего БДР, поддерживая терапевтически эффективную суточную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с минимальным неблагоприятным эффектом.

Таким образом, для обеспечения надежного, безопасного и одновременного применения указанного NK1-антагониста и указанного прамипексола настоящее изобретение предлагает комбинацию с фиксированной дозой, состоящую из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного NK1-антагониста и эффективное количество на единичную дозу прамипексола в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Эти комбинации с фиксированной дозой NK1-антагониста/ прамипексола описаны в разделе «Четвертый аспект изобретения» ниже.

Компонент (b) прамипексол

Как указано в определениях, термин «прамипексол» обычно обозначает (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде свободного основания (прамипексола) или в виде его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, включая прамипексола дигидрохлорида моногидрат, их количества на единичную дозу и их суточные дозы, выраженные в эквивалентах прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Фармацевтически приемлемые соли или сольваты прамипексола также включены в настоящее изобретение.

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей 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, или с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, угольная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное. Сольватационным агентом обычно является вода.

Среди прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей или сольватов предпочтителен коммерчески доступный прамипексола дигидрохлорида моногидрат, но основание прамипексола может быть предпочтительно использовано для некоторых случаев, например, в трансдермальных терапевтических системах. Стабильные фармацевтические композиции, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в WO 2012/0140604 и в WO 2008/122638, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте; и композиции с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексола дигидрохлорида моногидрат, раскрытые в US 8399016, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, могут быть полезны для применения в сочетании с NK1-антагонистом для лечения депрессивного расстройства, включая БДР.

Как указано в определениях, эффективная суточная доза прамипексола представляет собой дозу, эквивалентную по меньшей мере суточной дозе прамипексола дигидрохлорида моногидрата, утвержденной для лечения БП. Указанная суточная утвержденная доза составляет от 0,375 мг до 4,5 мг. Однако настоящим указывается, что в соответствии с настоящим изобретением комбинация NK1-антагониста с указанным прамипексолом позволяет применять прамипексола дигидрохлорида моногидрат в суточных дозах, равных тем, которые одобрены для лечения болезни Паркинсона, без какого-либо нежелательного эффекта, но также позволяет применять суточные дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата, которые превышают, а также значительно превышают указанные утвержденные дозы. Например, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой суточную дозу, превышающую в 10 раз, в 4,7 раз или в 1,1-10 раз максимальную рекомендуемую дозу для лечения симптомов болезни Паркинсона (такие как моторные симптомы).

Эффективная суточная доза прамипексола может также представлять собой дозу,

эквивалентную по меньшей мере максимальной переносимой дозе прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемой для лечения симптомов БП (таких как моторные симптомы). Например, эффективная суточная доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли может быть суточной дозой, превышающей в 1,1-10 раз дозу, эквивалентную по меньшей мере максимальной переносимой дозе прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемой для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая эффективная суточная доза включает дозу, превышающую в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии, при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии, при применении по отдельности, дозу, превышающую в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии при применении по отдельности, и дозу, превышающую в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, используемую для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничиваясь ими.

Для лечения депрессивных расстройств, включая БДР, в комбинации с NK1-антагонистом, как описано в разделе «Компонент (а) NK1-антагонист» выше, прамипексол готовят в фармацевтической композиции, содержащей указанный прамипексол в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанную композицию применяют у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в суточной дозе от 0,375 мг до 45 мг в комбинации с NK1-антагонистом в суточной дозе от 1 мкг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг.

В частности, в указанной комбинации с NK1-антагонистом прамипексола дигидрохлорида моногидрат можно применять у пациента, включая детей, страдающих депрессивным расстройством, включая БДР, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 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, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, или от 15 мг до 45 мг, обычно от 0,375 мг до 21 мг, от более 4,5 мг до 21 мг, от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг или от 15 мг до 21 мг

прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Для его применения у пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР, в сочетании с NK1-антагонистом, как описано выше в разделе «Компонент (а) NK1-антагонист», 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Согласно настоящему изобретению прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находятся в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для его применения для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, в комбинации с NK1-антагонистом прамипексол готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный прамипексол в количестве на IR-или ER-форму (включая низкие дозы для использования в течение периода титрования), эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг, или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, указанная фармацевтическая композиция Компонент (b) содержит в качестве активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 22,5 мг, обычно от 1,5 мг до 22,5 мг, от более 3 мг до 22,5 мг, от 5 мг до 22,5 мг, от 6,5 мг до 22,5 мг или от 7,5 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в IR-составе, или в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,375 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, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в ER-составе. Указанные количества на единичную дозу включают низкие количества для использования указанных единичных доз в течение периода титрования.

В предпочтительном варианте осуществления для обеспечения лечения депрессивного расстройства, включая БДР, высокими дозами прамипексола, изобретение относится к фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты. в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 15 мг

до 45 мг, от 15 мг до 30 мг или от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Как указано выше, NK1-антагонист в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом может быть использован для лечения пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР, путем поддержания терапевтически эффективной суточной дозы прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с минимальным побочным эффектом.

Для обеспечения одновременного применения указанного NK1-антагониста и указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата изобретение также обеспечивает комбинацию с фиксированной дозой, включающую фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащую в качестве активных ингредиентов NK1-антагонист и прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Комбинации с фиксированной дозой NK1-антагониста и прамипексола будут описаны в разделе «Фармацевтические композиции» ниже.

Первый аспект изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение включает способ безопасного лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, прамипексолом путем одновременного применения у указанных пациентов NK1-антагониста.

Более конкретно, изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР, который включает применение у пациента, нуждающегося в указанном лечении, эффективной дозы указанного NK1-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,

указанный NK1-антагонист выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, ролапипитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, нетупитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и нетупитанта-300/ палоносетрона-0,5; каждый в суточной дозе, описанной в разделе «Компонент (а) NK1-антагонист», за исключением нетупитанта-300/ палоносетрона-0,5, который применяют один раз в сутки или каждые 2-4 дня; и

указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты

применяют в суточной дозе, как описано выше в разделе «Компонент (b) прамипексол».

Согласно предпочтительному варианту осуществления в способе по настоящему изобретению NK1-антагонист представляет собой апрепитант, фосапрепитант меглумин или ролапитант, а прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляют собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат, каждый в суточных дозах, описанных в соответствующих разделах.

При осуществлении способа по настоящему изобретению суточная доза этих NK1-антагонистов по меньшей мере так же высока, как и для профилактики или лечения тошноты и рвоты у пациентов, перенесших хирургическую операцию или химиотерапию рака, в соответствии с действующими протоколами для указанного лечения или профилактики. Суточная доза составляет от 1 мг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг или от 1 мг до 300 мг.

Суточная доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая суточные дозы, используемые в течение периода титрования.

NK1-антагонист, выбранный из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, а также ролапитанта и его фармацевтически приемлемой соли и сольвата, является особенно предпочтительным NK1-антагонистом.

Предпочтительно в указанной комбинации указанный NK1-антагонист является апрепитантом, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

В частности, указанный NK1-антагонист в указанной комбинации является апрепитантом в эффективной суточной дозе от 10 мг до 250 мг, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в указанной комбинации представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в эффективной суточной дозе в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг.

При осуществлении способа (или применения) из настоящего изобретения каждый из указанного NK1-антагониста и указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят в фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащей соответственно указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват также могут быть в комбинации с фиксированной дозой, совместно приготовленной в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей эффективное количество на единичную дозу указанного NK1-антагониста, и эффективное количество на единичную дозу указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Эта комбинация с фиксированной дозой будет описана ниже в четвертом аспекте изобретения.

Количество на единичную дозу указанного NK1-антагониста и указанного прамипексола описано выше, соответственно, в разделах «Компонент (а) NK1-антагонист» и «Компонент (b) прамипексол».

В частности, в указанной композиции указанный NK1-антагонист присутствует в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг или от 1 мг до 600 мг.

В указанной композиции указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг или от 0,125 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, указанный активный ингредиент NK1-антагонист указанной фармацевтической композиции выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 15 мг до 270 мг ролапитанта; нетупитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 300 мг до 600 мг; и нетупитанта-300/палоносетрона-0,5. Предпочтительно указанный NK1-антагонист представляет собой апрепитант в количестве на единичную дозу от 10 мг до 250 мг; фосапрепитант меглюмин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; или ролапитант в количестве на единичную дозу от 15 мг до 270 мг или от 30 мг до 270 мг.

Указанное количество прамипексола на единичную дозу состоит или включает количество на единичную дозу, эквивалентное диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 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, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг и от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с одним вариантом осуществления в способе по настоящему

изобретению NK1-антагонист является апрепитантом или ролапитантом, а прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в суточной дозе, которая превышает в 10 раз, до 4,7 раз или в 1,1-10 раз максимальную рекомендуемую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, утвержденную для облегчения симптомов БП (таких как моторные симптомы).

Согласно другому варианту осуществления в способе по настоящему изобретению NK1-антагонист является апрепитантом или ролапитантом, а прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в суточной дозе, которая превышает в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая суточная доза включает суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности; суточную дозу, превышающую в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности; суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, и суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничиваясь ими.

Согласно этому варианту осуществления в указанном способе (или применении) указанный NK1-антагонист в указанной выше эффективной суточной дозе применяют у указанного пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, применяемым у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от более 4,5 мг до 21 мг, обычно от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг или от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Предпочтительно, в соответствии с этим вариантом осуществления, в способе лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у взрослого пациента согласно настоящему изобретению указанный NK1-антагонист является апрепитантом в суточной пероральной дозе от 10 мг до 250 мг; или ролапитантом в суточной пероральной дозе от 30 мг до 270 мг в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой

солью или сольватом в эффективной суточной пероральной дозе, соответствующей от более 4,5 мг до 21 мг, обычно от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг или от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Второй аспект изобретения

Согласно второму аспекту изобретение относится к NK1-антагонисту для применения в сочетании с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В частности, этот второй аспект настоящего изобретения обеспечивает

(a) NK1-антагонист в комбинации с

(b) прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), которая превышает в 10 раз, в 4,7 раза или в 1,1-10 раз максимальную суточную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендованную для облегчения симптомов болезни Паркинсона (таких как моторные симптомы),

для использования с целью лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента.

Любой из NK1-антагонистов, описанных в разделе «Компонент (a) NK1-антагонист», может быть использован, как правило, в единичной дозированной форме в соответствии с этим вторым аспектом изобретения.

В частности, этот второй аспект настоящего изобретения предоставляет NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг или от 1 мг до 300 мг, для применения в комбинации с суточной дозой указанного прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (включая низкие дозы, используемые в период титрования), эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

Для применения согласно этому второму аспекту настоящего изобретения суточная доза указанного NK1-антагониста является по меньшей мере такой же высокой, как и для профилактики или лечения тошноты и рвоты у пациентов, подвергающихся хирургической операции или химиотерапии рака, в соответствии с действующими протоколами для указанного лечения или профилактики. Указанная суточная доза будет варьировать от 1 мг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг или от 1 мг до 300 мг.

Для его применения с целью лечения депрессивного расстройства, включая БДР, согласно настоящему изобретению NK1-антагонист в указанной выше эффективной

суточной дозе, как описано в разделе «Компонент (а) NK1-антагонист», вводят пациенту, нуждающемуся в указанном лечении в сочетании с прамипексолом в указанной выше эффективной суточной дозе, как описано в разделе «Компонент (b) прамипексол».

Обычно для его применения в соответствии с этим вторым аспектом изобретение обеспечивает указанный Компонент (а) NK1-антагонист в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения с целью лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом из Компонента (b), также в фармацевтической композиции, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для введения указанному пациенту в суточной дозе, превышающей в 10 раз, до 4,7 раз или от 1,1 до 10 раз максимальную суточную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата, рекомендуемую для купирования симптомов болезни Паркинсона (таких как моторные симптомы).

В качестве другого применения согласно этому второму аспекту изобретение относится к Компоненту (а) NK1-антагонисту в фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения в лечении депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, Компонентом (b), также в фармацевтической композиции, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, для применения у указанного пациента в суточной дозе, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая суточная доза включает суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при введении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 3-10 раз максимальную переносимую дозу дозы прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе,

превышающей в 4–10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, и суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается ими.

Указанная фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме содержит указанный Компонент (а) NK1-антагонист в количестве от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и предназначена для применения для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом из Компонента (b) в дозах, в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата, превышающих до 10 раз, до 4,7 раза или в 1,1-10 раз суточную дозу, одобренную для облегчения симптомов БП (таких как моторные симптомы).

Указанная фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме содержит указанный Компонент (а) NK1-антагонист в количестве от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и предназначена для применения для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом из Компонента (b) в дозах, в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата, превышающих в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая доза включает суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при введении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, и суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата

для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается ими.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг предназначен для применения при лечении депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом, также в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный прамипексол в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата для применения у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, указанный NK1-антагонист выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 15 мг до 270 мг ролапитанта; нетупитанта и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 300 мг до 600 мг; и нетупитанта-300/палоносетрона-0,5.

Предпочтительно указанный NK1-антагонист представляет собой апрепитант в количестве на единичную дозу от 10 мг до 250 мг; фосапрепитант меглюмин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; или ролапитант в количестве на единичную дозу от 15 мг до 270 мг или от 30 мг до 270 мг.

Прамипексол в указанной комбинации может быть приготовлен в виде фармацевтической композиции в IR- или ER-форме в количестве на единичную дозу, как описано в разделе «Компонент (b) прамипексол», и может применяться от двух до трех раз в сутки в IR-составе или один раз в сутки в ER-составе в вышеупомянутых суточных дозах в сочетании с NK1-антагонистом.

Третий аспект изобретения

В соответствии с этим третьим аспектом настоящее изобретение относится к применению NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Этот третий аспект изобретения обеспечивает применение указанного Компонента (а) NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства, состоящего из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист, в количестве от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, Компонентом (b), в суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), превышающей в 10 раз, в 4,7 раза или в 1,1-10 раз суточную дозу, рекомендованную для облегчения симптомов БП (таких как моторные симптомы).

Этот третий аспект изобретения также обеспечивает применение указанного Компонента (а) NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства, состоящего из фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист, в количестве от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, Компонентом (b), в суточной дозе (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности. Такая суточная доза включает суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, дозу, превышающую в 1,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 2,5-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 3-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, суточную дозу, эквивалентную дозе, превышающей в 4-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, и суточную дозу, которая эквивалентна дозе, превышающей в 6-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата для лечения депрессии при применении по отдельности, но не ограничивается этим.

Для этого применения указанный NK1-антагонист готовят в виде лекарственного средства, состоящего или включающего фармацевтическую композицию в единичной

дозированной форме, для введения пациенту, страдающему депрессивным расстройством, включая БДР, в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, также в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме.

Вышеуказанное лекарственное средство, состоящее или включающее комбинации фармацевтических композиций, для применения с целью лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, обычно находится в единичной дозированной форме, в составе IR или ER, и каждая из указанных композиций может содержать:

(a) указанный NK1-антагонист, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и/или

(b) указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, или

(a/b) как указанный NK1-антагонист, так и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с фиксированной дозой, включающей указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Эти лекарственные средства, состоящие или содержащие комбинации фармацевтических композиций, причем каждая фармацевтическая композиция содержит компонент (a) и/или компонент (b) или комбинацию фиксированных доз (a/b), полезны и используются для лечения депрессивного расстройства, в том числе БДР, у пациента.

Таким образом, этот третий аспект изобретения обеспечивает применение NK1-антагониста для приготовления фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг (для применения) для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с прамипексолом, а также в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем указанный прамипексол в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, для применения у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Как указано выше, упомянутый диапазон доз прамипексола (в сутки и на единичную дозу) включает низкие дозы для применения в течение периода титрования.

В частности, в указанной фармацевтической комбинации:

(a) указанный NK1-антагонист присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг для введения в суточной дозе от 1 мг до 600 мг; и

(b) указанный Компонент (b) прамипексол присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг, для применения в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 45 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с одним вариантом осуществления этого третьего аспекта изобретение обеспечивает лекарственное средство, состоящее или включающее фармацевтическую комбинацию, содержащую в качестве компонентов:

Компонент (a) NK1-антагонист в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

Компонент (b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Фармацевтическая комбинация по этому третьему аспекту изобретения может применяться у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, включая БДР, с целью выявления и принятия безопасной и эффективной суточной дозы прамипексола с более высокой терапевтической эффективностью, чем используется или известно в данной области техники, для ранее не достигаемого лечения или облегчения симптомов указанного депрессивного расстройства, включая БДР, у каждого пациента. Обычно Компонент (a) и Компонент (b) применяют одновременно или последовательно у указанного пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР.

Любой из вышеупомянутых NK1-антагонистов может быть использован в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции Компонента (a) из комбинации согласно этому третьему аспекту изобретения. Предпочтительно указанный NK1-антагонист выбран из группы, состоящей из апрепитанта, в количестве на единичную дозу от 10 мг до 250 мг; фосапрепитанта димеглюмина, в количестве на единичную дозу от 10

мг до 150 мг, ролапитанта, в количестве на единичную дозу от 30 мг до 270 мг, и нетупитанта, в количестве на единичную дозу от 100 мг до 600 мг. Если указанный NK1-антагонист является нетупитантом в количестве на единичную дозу от 100 мг до 600 мг, вышеуказанный Компонент (а) фармацевтической композиции может также содержать в качестве второго активного ингредиента палоносетрон или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,1 мг до 0,5 мг основания палоносетрона.

В фармацевтической композиции Компонент (b) прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг, в частности от более 4,5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единицу IR-формы для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет варьировать в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 22,5 мг, от 1,5 мг до 22,5 мг, от более 3 мг до 22,5 мг, от 5 мг до 22,5 мг, от 6,5 мг до 22,5 мг или от 10 мг до 22,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в ER-составе, включая композиции с пролонгированным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет варьировать в количестве, которое эквивалентно от 0,375 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от переносимости (в комбинации с указанным NK1-антагонистом).

Согласно одному варианту осуществления в фармацевтической композиции Компонент (b) прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг, в частности от 0,125 мг до менее 1,6 мг, от 1,6 мг до 21 мг, от более 4,5 мг до 21 мг или от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В частности, в соответствии с этим вариантом осуществления доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единицу IR-формы для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет находиться в диапазоне количества, эквивалентного от 1,6 мг до 10,5 мг, от 1,8 мг до 10,5 мг, от 2,4 мг до 10,5 мг

или от 3 мг до 10,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в ER-составе, включая композиции с пролонгированным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, в соответствии с этим вариантом осуществления будет находиться в диапазоне количества, эквивалентного от более 4,5 мг до 21 мг, в частности от 4,8 мг до 21 мг, или от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от переносимости (в комбинации с указанным NK1-антагонистом).

В случае раздельного (одновременного или последовательного) применения указанного NK1-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 NK1-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в контейнере; и указанный прамипексол в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в другом отдельном контейнере.

Для предполагаемого применения при лечении депрессивного расстройства, включая БДР, в комбинации с прамипексолом NK1-антагонист готовят в фармацевтической композиции, где указанный NK1-антагонист находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Для их одновременного применения для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол могут также быть представлены вместе и с фармацевтическим носителем или наполнителем в фармацевтической композиции (комбинации с фиксированной дозой).

Четвертый аспект изобретения

Четвертый аспект настоящего изобретения обеспечивает:

- применение NK1-антагониста для изготовления лекарственного средства для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, в виде комбинации с фиксированной дозой, состоящей или включающей фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, которая содержит в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист в эффективном количестве на единичную дозу и в качестве другого активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве на единичную дозу в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем;

- применение NK1-антагониста для производства лекарственного средства для

лечения депрессивного расстройства, включая БДР, в виде комбинации с фиксированной дозой, состоящей или состоящей по существу из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, которая содержит в качестве активного ингредиента указанный NK1-антагонист в эффективном количестве на единичную дозу в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, которая содержит в качестве активного ингредиента прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве на единичную дозу в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем;

- указанное лекарственное средство в виде комбинации с фиксированной дозой для применения при лечении депрессивного расстройства, включая БДР; и

- способ лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении, который включает введение указанному пациенту указанного лекарственного средства в виде комбинации с фиксированной дозой.

Для этого способа (или применения) изобретение обеспечивает лекарственное средство в виде комбинации с фиксированной дозой, состоящее или включающее фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, которая содержит:

(a) NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг; и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для применения при лечении депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

Согласно этому варианту осуществления четвертого аспекта изобретения любой из NK1-антагонистов, описанных в разделе «Компонент (a) NK1-антагонист», может быть использован в качестве Компонента (a) указанной фармацевтической композиции в количестве на единичную дозу, как описано в указанном разделе, в комбинации с фиксированной дозой Компонента (b) прамипексола в количестве на единичную дозу, как описано выше в разделе «Компонент (b) прамипексол», в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Для этого способа (или применения) изобретение обеспечивает лекарственное средство в виде комбинации с фиксированной дозой, состоящей или включающей:

(a) фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, которая содержит NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

(b) фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, которая

содержит прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем;

для применения при лечении депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В соответствии с этим вариантом осуществления любой из NK1-антагонистов, описанных в разделе «Компонент (а) NK1-антагонист», может быть использован в фармацевтической композиции (а) в количестве на единичную дозу, как описано в указанном разделе, и прамипексол, как описано выше в разделе «Компонент (b) прамипексол», может быть использован в фармацевтической композиции (b) в количестве на единичную дозу, как описано в нем.

В соответствии с этим вариантом осуществления указанный Компонент (а) NK1-антагонист или антагонист NK-1 в фармацевтической композиции (а) выбран из группы, состоящей из апрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; фосапрепитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 250 мг апрепитанта; ролапитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 15 мг до 270 мг ролапитанта; и нетупитанта и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 300 мг до 600 мг; а указанный Компонент (b) прамипексол или прамипексол в фармацевтической композиции (b) находится в количестве на единичную дозу, эквивалентном диапазону, выбранному из группы, включающей от 0,125 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от более чем от 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг и от 15 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, NK1-антагонист обычно находится в IR-форме, а указанный прамипексол может быть в IR-форме или, предпочтительно, в ER-форме. Указанные формы единицы описаны в разделе «Составы» ниже.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная комбинация с фиксированной дозой включает или состоит из фармацевтической композиции, содержащей:

(а) указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг;

и

(b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в

количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и предназначена для применения с целью лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная комбинация с фиксированной дозой содержит или состоит из:

(a) фармацевтической композиции, содержащей указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

(b) фармацевтической композиции, содержащей прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем;

для использования для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, у пациента.

Согласно этому варианту осуществления для указанных применений и способа в комбинации с фиксированными дозами указанный NK1-антагонист в количестве от 1 мкг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 21 мг, в частности от 0,125 мг до менее 1,6 мг, от 1,6 мг до 21 мг, от более 4,5 мг до 21 мг или от более 6 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата смешивают и готовят в виде фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для применения у пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР.

Составы

NK1-антагонист может быть приготовлен в виде фармацевтической композиции, где указанный NK1-антагонист находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Прамипексол также может быть приготовлен в виде фармацевтической композиции, в которой указанный прамипексол находится в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В указанных выше комбинациях, включая комбинации с фиксированными дозами по настоящему изобретению, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата на единичную дозу составляет от 0,125 мг до 45 мг в IR- или ER-составе. Обычно, то есть у большинства пациентов, страдающих депрессивным расстройством, включая БДР, для лечения указанной комбинацией, указанная доза будет находиться в диапазоне от 0,125 мг до 21

мг, в частности от 0,125 мг до менее чем 1,6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 21 мг, от 1,8 мг до 21 мг, от 2,4 мг до 21 мг, от 3 до 21 мг, более предпочтительно от более 4,5 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг или от 15 мг до 21 мг.

Настоящим указывается, что прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в количестве на единичную дозу IR-формы, эквивалентном от 0,125 мг до менее 1,6 мг, в частности, от 0,125 мг до 1,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата на единичную дозу может использоваться в качестве доз при титровании в начале лечения взрослого пациента или педиатрического пациента, и что количество на единичную дозу IR-формы по меньшей мере превышает (в 1,08-7 раз) 1,5 мг, максимальную рекомендованную дозу для IR-формы, необходимую для лечения депрессии у взрослых пациентов. Таким образом, чтобы иметь возможность применять прамипексол в суточной дозе от более 4,5 мг/сутки до 21 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг/сутки до 21 мг/сутки, предпочтительно от более 6 мг/сутки до 21 мг/сутки или от 15 мг до 21 мг в комбинации с NK1-антагонистом, необходимы новые IR-составы для лечения пациента, страдающего депрессивным расстройством, включая БДР.

В частности, количество прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единичную дозу IR-формы для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет находиться в диапазоне от количества, эквивалентного от 1,6 мг до 10,5 мг, от 1,8 мг до 10,5 мг, от 2,4 мг до 10,5 мг, от более 3 мг до 10,5 мг, до количества от 7,5 мг до 10,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Количество прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на единичную дозу ER-формы для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, будет находиться в диапазоне от количества, эквивалентного от более 4,5 мг до 21 мг, предпочтительно от более 6 мг до 21 мг, до количества от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Если NK1-антагонистом является апрепитант, количество на единичную дозу будет составлять от 10 мг до 250 мг.

Если NK1-антагонистом является ролапитант, количество на единичную дозу в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью в указанных выше количествах на единичную дозу будет находиться в диапазоне от 30 мг до 270 мг.

Пациенты, которые переносят количество прамипексола на единичную дозу от более чем 21 мг до 45 мг или даже выше, в значительной степени преодолеют фазу

титрования и будут регулярно контролироваться своим врачом.

Для их применения для лечения депрессивного расстройства, включая БДР, каждый из NK1-антагонистов и прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят в фармацевтическую композицию в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению для перорального, подкожного, внутривенного, трансдермального или местного введения активные ингредиенты предпочтительно применяют в форме единичных доз, в смеси с классическими фармацевтическими носителями или наполнителями, как указано выше.

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

Указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват также могут быть приготовлены вместе в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции, содержащей указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный NK1-антагонист, в смесь с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Дозировка, то есть количество активного ингредиента в однократной дозе (количество на единичную дозу) для введения пациенту, может широко варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья пациента.

Эта доза включает применение дозы NK1-антагониста от 1 мкг до 600 мг, обычно от 1 мг до 600 мг или от 1 мг до 300 мг, в зависимости от активности указанного NK1-антагониста и возраста пациента.

Как правило, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата находится в количестве на единицу IR-формы в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата от 0,125 мг до 22,5 мг, от более 1,5 мг до 22,5 мг, от 3 мг до 22,5 мг, от 5 мг до 22,5 мг, от 6,5 мг до 22,5 мг или от 7,5 мг до 22,5 мг, в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с NK1-антагонистом) и включая дозы на единицу IR-формы для использования в период титрования.

Как правило, доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в расчете на единицу ER-формы представляет собой интервал количества в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата от 0,125 мг до 45 мг, от более 4,5 мг до 45 мг, от 6 мг до 45 мг, от 10 мг до 45 мг, от 13 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг, в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с NK1-антагонистом).

Обычно доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или

сольвата в расчете на единицу IR-формы находится в диапазоне количеств в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата от 0,125 мг до 10,5 мг, от 1,6 мг до 10,5 мг, от 3 мг до 10,5 мг, от 5 мг до 10,5 мг, от 6,5 мг до 10,5 мг или от 7,5 мг до 10,5 мг в зависимости от безопасности и переносимости (в сочетании с NK1-антагонистом).

Количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в ER-составе, включая композиции с пролонгированным высвобождением и трансдермальные терапевтические системы, такие как трансдермальные пластыри, обычно находится в диапазоне, эквивалентном от 0,375 мг до 21 мг, от более 4,5 мг до 21 мг, от более 6 мг до 21 мг, от 10 мг до 21 мг, от 13 мг до 21 мг или от 15 мг до 21 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в зависимости от переносимости (в комбинации с указанным NK1-антагонистом).

Как указано выше, количества на единичную дозу прамипексола включают низкие дозы, которые могут быть использованы, особенно в случае титрования суточной дозы прамипексола или в менее частом случае применения при лечении депрессии у детей.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению находятся в единичной дозе, составленной из классических вспомогательных веществ, подходящих для различных способов введения, как описано выше. Указанные единичные дозированные формы готовят в соответствии с общепринятыми технологиями, позволяющими, например, готовить NK1-антагонист в IR-форме и прамипексола дигидрохлорида моногидрат в ER-форме в одной и той же единичной дозе. Особо предпочтительными являются составы в форме таблеток, таблеток с множеством насечек, многослойных таблеток, покрытых оболочкой таблеток, таблеток, дезинтегрирующихся в полости рта, таблеток с пролонгированным высвобождением, твердых или мягких капсул, капсул с несколькими отделениями, капсул с пролонгированным высвобождением, пластырей для трансдермального введения, жидких пероральных растворов, сиропов или суспензий в заранее определенной дозированной форме и флаконов для внутривенного или подкожного введения.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме пероральных дозированных форм, таких как таблетки или желатиновые капсулы, в которых прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или NK1-антагонист, или оба активных ингредиента находятся в смеси с носителем или наполнителем, который может включать разбавитель, такой как целлюлоза, декстроза, лактоза, маннитол, сорбитол или сахароза; смазочный агент, такой как кислота, стеарат кальция или магния, полиэтиленгликоль, диоксид кремния или тальк; и если необходимо, связующий агент, такой как алюмосиликат магния, желатин, метилцеллюлоза,

карбоксиметилцеллюлоза натрия 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 путем постепенного высвобождения заранее определенного количества прамипексола (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или NK1-антагониста или обоих активных ингредиентов. Пероральные препараты также могут быть в форме капсул, обеспечивающих пролонгированное высвобождение прамипексола (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), или NK1-антагониста, или обоих активных ингредиентов.

Как упомянуто выше, указанные пероральные единичные дозированные формы также могут представлять собой таблетки или капсулы, в которых один активный ингредиент находится в IR-составе, а другой - в ER-составе. Например, указанная единичная форма содержит апрепитант или ролапитант в IR-составе и прамипексола дигидрохлорида моногидрат в ER-составе, каждый в количестве на единичную дозу, как описано выше.

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

Соответственно, например, прамипексол, предпочтительно в виде свободного основания, может быть приготовлен в виде ТТС, трансдермально доставляющей эффективную дозу прамипексола, как описано в разделе «Компонент (b) прамипексол», обычно в течение суток; и предпочтительно, с NK1-антагонистом, как описано ниже, где:

- апрепитант может быть приготовлен в пероральной IR-форме,
- фосапрепитант меглумин может быть приготовлен во флаконе для инъекций, и
- ролапитант может быть приготовлен в пероральной IR-форме,

каждый в количестве на единичную дозу, как описано в разделе «Компонент (a) NK1-антагонист».

В случае детей или пациентов с ожирением суточная доза NK1-антагониста может

быть определена на основе массы тела. Так, например, апрепитант можно вводить в суточной дозе от 0,67 до 2 мг/кг.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Фазу I исследования проводили у субъектов, получавших однократную пероральную дозу прамипексола дигидрохлорида моногидрата («прамипексола») с однократной пероральной дозой апрепитанта или без нее. Исследование было одноцентровым слепым исследованием.

Цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что апрепитант позволяет безопасно ослаблять желудочно-кишечные побочные эффекты прамипексола, назначаемого в дозах, эквивалентных или превышающих дозы, одобренные при лечении болезни Паркинсона или обладающие эффективностью при лечении депрессии, доказанной в клинических испытаниях.

Для зачисления в исследование, у участников оценивали 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.

5. Имеющееся в анамнезе и/или текущее удлинение интервала QT, врожденный синдром удлиненного интервала QT, аномалии электролитов (например, гипокалиемия или гипомагниемия), застойная сердечная недостаточность, брадиаритмия или прием других лекарственных продуктов, которые приводят к пролонгации QT или AV-блокаде 1 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 2.

13. Вероятность необходимости в каком-либо медицинском или стоматологическом лечении в течение периода исследования.

14. Использование любых рецептурных или безрецептурных лекарств в течение 14 дней до поступления в первый день. Кроме того, любые лекарства с центральными эффектами запрещены на период, равный 5-кратному периоду полувыведения препарата до приема (день -1), если этот период дольше 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 на 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 апрепитанта (80 мг), пока субъекты снова не достигали непереносимой дозы, определенной, как указано выше. FID перорального прамипексола плюс перорального апрепитанта 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 апрепитанта (120 мг) на следующий день, и в протоколе указывали, что данному субъекту следует продолжить оставшуюся часть титрования дозы с более высокой дозой перорального апрепитанта (120 мг), 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, проводили лабораторные анализы при скрининге и в конце исследования.

Четыре 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
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. Ограничивающей дозу токсичностью были желудочно-кишечные нежелательные явления у всех 4 субъектов. В течение периода 2 исследования все 4 субъекта переносили максимальную дозу прамипексола, разрешенную протоколом 6 мг, и поэтому ни один из них не достиг FID-2 (прамипексол с апрепитантом). Другими словами, одновременный прием апрепитанта с прамипексолом предотвращал возникновение ограничивающих дозу желудочно-кишечных нежелательных явлений, связанных с высокими дозами прамипексола. В Таблице 2 перечислены для каждого субъекта значения FID-1 (только для прамипексола) и FID-2 (для прамипексола + апрепитанта).

Таблица 2. Список значений первых непереносимых доз (FID)

ID субъекта	FID-1 (только прамипексол)	FID-1, ограничивающие дозу нежелательные явления	FID-2 Прамипексол + апрепитант
1001	2,5 мг	Проблемы с ЖКТ	>6,0 мг
1006	0,5 мг	Умеренная тошнота	>6,0 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 3 субъектов MTD-2 была увеличена более чем в 3 раза.

Таблица 3. Список максимальных переносимых доз (MTD)

ID субъекта	MTD-1 (только прамипексол)	Максимальная переносимая доза прамипексола + апрепитанта	MTD2/MTD1
1001	2,0 мг	≥6,0 мг	≥3,0
1006	НП (не переносилось при 0,5 мг)	≥6,0 мг	≥12,0
1007	4,0 мг	≥6,0 мг	≥1,5
1008	1,0 мг	≥6,0 мг	≥6,0

MTD: максимальная переносимая доза

Взятые вместе, результаты показали, что совместное применение апрепитанта с прамипексолом ослабляло ограничивающие дозу желудочно-кишечные нежелательные явления, о которых сообщалось при применении прамипексола по отдельности, таким

образом, показывая, что NK1-антагонист позволяет вводить человеку прамипексол в дозах, которые иначе не переносятся при назначении прамипексола по отдельности.

В заключение, совместное применение апрепитанта с прамипексолом ингибировало возникновение желудочно-кишечных нежелательных явлений, связанных с прамипексолом, применяемым по отдельности, что позволило безопасно и переносимо повысить дозы прамипексола более чем в 2 раза, что обеспечивает значительное повышение эффективности этого препарата. В частности, эти результаты показывают, что защитное действие NK1-антагониста позволяет безопасно лечить человека прамипексолом не только в пределах диапазона доз, утвержденных для прамипексола, но и в дозах, превышающих его максимальную рекомендуемую дозу, а также в дозах, которые превышают максимальную переносимую дозу прамипексола при приеме по отдельности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения депрессивного расстройства, в том числе большого депрессивного расстройства, у пациента, который включает применение у указанного пациента, нуждающегося в указанном лечении, эффективной суточной дозы NK1-антагониста в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

2. Способ по п.1, в котором указанная эффективная суточная доза NK1-антагониста в указанной комбинации составляет от 1 мкг до 600 мг.

3. Способ по п.1, в котором указанная эффективная суточная доза прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в указанной комбинации эквивалентна от 0,375 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

4. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист в указанной комбинации представляет собой апрепитант или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

5. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист в указанной комбинации представляет собой ролапитант или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

6. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист в указанной комбинации представляет собой апрепитант, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в указанной комбинации представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

7. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист в указанной комбинации представляет собой апрепитант в эффективной суточной дозе от 10 мг до 250 мг, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в указанной комбинации представляет собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в эффективной суточной дозе в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из от более 4,5 мг до 45 мг, от 5 мг до 45 мг, от более 6 мг до 45 мг, от 6,5 мг до 45 мг, от более 10 мг до 45 мг или от 15 мг до 45 мг.

8. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в указанной комбинации каждый готовят в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей, соответственно указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

9. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в указанной комбинации каждый

готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей, соответственно:

указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг; и
указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

10. Способ по п.1, в котором указанный NK1-антагонист и прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль совместно готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный NK1-антагонист в количестве на единичную дозу от 1 мкг до 600 мг, и указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 45 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

11. NK1-антагонист для применения в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью для лечения депрессивного расстройства, включая большое депрессивное расстройство, у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

12. Применение NK1-антагониста для приготовления лекарственного средства для лечения депрессивного расстройства, включая большое депрессивное расстройство, у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной суточной дозой прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Комбинация, включающая (а) NK1-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и (б) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтическим носителем; где прамипексол находится в дозе, до 10 раз превышающую максимальную рекомендуемую дозу прамипексола для лечения симптомов болезни Паркинсона.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая NK1-антагонист и прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель; где прамипексол находится в дозе, до 10 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу прамипексола для лечения симптомов болезни Паркинсона.

15. Комбинация по п.13 или фармацевтическая композиция по п.14, где прамипексол находится в дозе, до 4,7 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу прамипексола для лечения симптомов болезни Паркинсона.

16. Комбинация по п.13 или фармацевтическая композиция по п.14, где прамипексол находится в дозе, в 1,1-10 раз превышающей максимальную рекомендуемую

дозу прамипексола для лечения симптомов болезни Паркинсона.

17. Комбинация, включающая (a) NK1-антагонист в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, и (b) прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтическим носителем; где прамипексол находится в дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая NK1-антагонист и прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель; где прамипексол находится в дозе, превышающей в 1,1-10 раз максимальную переносимую дозу прамипексола для лечения депрессии при применении по отдельности.