

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090194** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.05.27

(22) Дата подачи заявки
2018.07.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/22* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ СТАТИНОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
СИНУКЛЕИНОПАТИЙ**

(31) **62/528,204**

(32) **2017.07.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/040665**

(87) **WO 2019/010146 2019.01.10**

(71) Заявитель:
**ЧЕЙС ТЕРАПЬЮТИКС
КОРПОРЕЙШН (US)**

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

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение описывает фармацевтические комбинации, композиции и способы, включающие статин и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, которые полезны для лечения синуклеинопатических расстройств.

A1

202090194

202090194

A1

КОМПОЗИЦИИ СТАТИНОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/528,204, поданной 3 июля 2017, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

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

Задача, решаемая изобретением

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, включая комбинации с фиксированной дозой, и к её применению для лечения синуклеинопатий, в частности, нейротоксических эффектов альфа-синуклеина в отношении ЦНС у человека. Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает применение статина для увеличения модифицирующего потенциала прамипексола в отношении синуклеинопатии у людей, что позволяет по меньшей мере замедлить прогрессирование заболевания при дозах, которые являются как безопасными, так и переносимыми.

Определения

- «ЦНС»: центральная нервная система.
- «IR»: немедленное высвобождение активного ингредиента из композиции.
- «ER»: пролонгированное высвобождение активного ингредиента из композиции.
- «ЖКТ»: желудочно-кишечный тракт.
- «НЯ»: нежелательное явление (явления).
- «SNCA»: синуклеин-альфа или альфа-синуклеин.
- «МСА»: множественная системная атрофия.
- «БП»: болезнь Паркинсона.
- «ДТЛ»: деменция с тельцами Леви.
- «ТТС»: трансдермальная терапевтическая система
- «Синуклеинопатия»: заболевание, характеризующееся аномальным накоплением, процессингом и распространением альфа-синуклеина (α -синуклеина) в головном мозге.

Синуклеинопатии (также называемые α -синуклеинопатиями) представляют собой нейродегенеративные заболевания, которые включают болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ) или деменцию телец Леви (DLB), болезнь Альцгеймера (БА), вариант БА с тельцами Леви, множественную системную атрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге и паркинсонические расстройства, связанные с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), но не ограничиваются ими.

- «Дислипидемия»: нарушение метаболизма липопротеинов, включая избыточную продукцию или дефицит липопротеинов, что может проявляться в повышении концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также в снижении концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови; и другие заболевания крови, для которых предназначены статины.

- «Прамипексол»: общий термин, который, если не указано иное, обозначает активный компонент (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин как таковой и включает свободное основание и его соли и сольваты.

- «Статин»: класс химических соединений со структурой 3,5-дигидроксигептан-или 3,5-дигидроксигепт-6-ен карбоновой кислоты, связанных через положение 7 с карбоциклической или гетероциклической структурой, в некоторых случаях в форме 5-лактона, используемых в качестве лекарственного средства для лечения дислипидемии.

- «Эффективное количество статина на единичную дозу (или количество на единичную дозу)» и «эффективная суточная доза статина»: количество статина на единичную дозу или суточная доза от 0,5 мг до 80 мг. В соответствии со структурой каждого статина указанный диапазон доз относится к эквиваленту свободной кислоты, к эквиваленту конкретной соли или, в случае лактона, к самому лактону.

- «Эффективное количество прамипексола на единичную дозу»: количество на единичную дозу прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли, которое эквивалентно по меньшей мере от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

- «Эффективная суточная доза прамипексола»: суточная доза (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата), включая дозы, используемые в течение периода подбора дозы, которая по меньшей мере равна суточной дозе, одобренной для симптоматического лечения БП (от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки прамипексола дигидрохлорида моногидрата).

- «6-Пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин»: хиральное химическое соединение, которое доступно в виде рацемата, по химической формуле (R,S)-

6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в виде (R)-стереоизомера, по химической формуле (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин («декспрамипексола», INN), и в виде (S)-стереоизомера, по химической формуле (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин («прамипексола», INN). Эти три химических разновидности представляют собой основные вещества, которые могут быть выделены каждое в виде соли присоединения кислоты и ее сольвата. Прамипексола дигидрохлорид моногидрат также известен под непатентованным названием для США «прамипексола гидрохлорид». Используемый в настоящей заявке термин «6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин» является общим термином, который, если не указано иное, обозначает член, выбранный из группы, состоящей из прамипексола, декспрамипексола, рацемата и смесей прамипексол/декспрамипексол ((S)/(R)-смесей) или комбинаций ((R)-(S) комбинаций). Суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и количество на единичную дозу выражается в эквивалентах прамипексола дигидрохлорида моногидрата, также в тех случаях, когда он упоминается как декспрамипексол, (R)-(S) комбинации и (S)/(R)-смеси.

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

- «(S)-энантиомер»: этот термин, используемый в данном документе со ссылкой на дозы 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (в сутки или на единичную дозу), обозначает (S)-стереоизомер, включенный в указанные дозы, который в данном 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амине главным образом ответственен за его дофаминергические эффекты. Более конкретно, S-энантиомер здесь используется для обозначения S-стереоизомера, который присутствует в рацемате, или его фармацевтически приемлемой соли, и аналогично, для обозначения присутствующего прамипексола или его фармацевтически приемлемой соли в качестве (S)-компонента, в смеси (R)/(S), или в (S)-(R) комбинации, чтобы отличить его от прамипексола, используемого отдельно.

- «Эффективное количество на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин»: данная доза или диапазон количества на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, как определено выше, эквивалентны от 0,125 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, где прамипексол как таковой или как (S)-энантиомер присутствует в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

- «Эффективная суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-

2-амина»: суточная доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина, как определено выше, от 0,375 мг до 3000 мг, включая эффективную суточную дозу прамипексола, как такового или в качестве (S)-энантиомера, как определено выше.

Термины «содержать», «содержит», «содержащий», «включать», «включает» и «включающий» являются взаимозаменяемыми и не предназначены для ограничения.

Кроме того, следует понимать, что в тех случаях, когда в описании различных вариантов осуществления используется термин «содержащий», специалисты в данной области техники поймут, что настоящее раскрытие также рассматривает такие варианты осуществления, альтернативно описываемые с использованием выражений «состоящий по существу из» или «состоящий из».

Предшествующий уровень техники

Альфа-синуклеин, белок, состоящий из 140 аминокислот, кодируемый геном SNCA (синуклеина-альфа), обильно экспрессируется в головном мозге человека и в меньшей степени в различных других органах. В головном мозге альфа-синуклеин (далее обозначенный как «синуклеин») в основном обнаруживается в нервных окончаниях, особенно в коре головного мозга, гиппокампе, черной субстанции и мозжечке, где он способствует регуляции высвобождения нейротрансмиттеров, и попадает в периферический кровоток (Marques and Outeiro, 2012), в частности, будучи упакованным в экзосомные везикулы, происходящие из ЦНС (Shi et al, 2014).

При нормальных обстоятельствах этот растворимый белок образует стабильно сложенный тетрамер, который устойчив к агрегации. Но при определенных патологических состояниях по неизвестным причинам альфа-синуклеин олигомеризуется и агрегирует (с образованием фибрилл или «фибриллизации»). Считается, что где-то на этом aberrantном пути образуются токсичные виды синуклеинов, которые также проходят в периферическую (системную) циркуляцию, переносясь в экзосомах.

Считается, что aberrantная олигомеризация и агрегация альфа-синуклеина является причиной синуклеинопатий, в частности, болезни Паркинсона, деменции телец Леви, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), паркинсонических расстройств, связанных с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), множественной системной атрофии (МСА), некоторых форм болезни Альцгеймера (БА) и ряда других расстройств, которые вместе называются «синуклеинопатиями». Альфа-синуклеин является повсеместно распространенным белком, который особенно обильно представлен в головном мозге, и как считается, играет центральную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств (Kim et al. 2004).

Некоторые другие расстройства также, хотя и не так часто, рассматриваются как

синуклеинопатии. К ним относятся синдром Галлервордена-Шпатца, нейроаксональную дистрофию и некоторые случаи черепно-мозговой травмы. В случае синдрома Галлервордена-Шпатца симптомы включают паркинсонизм, дистонию, дисфагию/дизартрию, ригидность/скованность конечностей, деменцию и спастичность.

В настоящее время многие считают, что процессы, приводящие к агрегации синуклеина, могут быть центральными для повреждения нейронов и разрушения, происходящего при этих нарушениях.

Статины, такие как аторвастатин, выпускаются в таблетках по 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг и применяются в суточной дозе от 10 мг до 80 мг; флувастатин, выпускаемый в капсулах, содержащих флувастатин натрия, эквивалентный 20 мг, 40 мг или 80 мг флувастатина, для перорального применения, или ER-таблетках, содержащих флувастатин натрия, эквивалентный 80 мг флувастатина, и применяемый в суточной дозе 20 мг-80 мг; ловастатин, выпускаемый в таблетках по 20 мг и 40 мг и применяемый в рекомендованном диапазоне доз 10–80 мг/сутки; питевастатин, выпускаемый в таблетках по 1 мг, 2 мг и 4 мг и применяемый один раз в сутки в диапазоне суточных доз от 1 мг до 4 мг; правастатин, выпускаемый в таблетках по 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг и применяемый в суточной дозе от 10 мг до 80 мг; симвастатин, выпускаемый в таблетках по 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг и применяемый в суточной дозе от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 40 мг; и розувастатин, выпускаемый в таблетках по 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг и применяемый в суточной дозе от 5 мг до 40 мг, показаны при дислипидемии и, в частности, для снижения уровней общего холестерина в крови, холестерина ЛПНП в крови и триглицеридов, а также повышения уровня холестерина ЛПВП.

В течение почти трех десятилетий статины считались безопасными и эффективными в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, особенно для снижения риска сердечных приступов, инсульта и некоторых процедур артериальной реваскуляризации.

Исследования на культивируемых клетках человека, а также на животных моделях показали, что лекарства этого класса обильно, но избирательно поглощаются печенью, органом-мишенью для препаратов, снижающих уровень холестерина. В настоящее время считается, что в печени липид-модифицирующее действие статинов, таких как розувастатин, осуществляется в результате увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на клеточных поверхностях клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП, а также в результате ингибирования синтеза печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Статины действуют избирательно в качестве конкурентных ингибиторов ГМГ-

CoA-редуктазы, фермента, лимитирующего скорость, который превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалонат, предшественник в синтезе холестерина (см., например, инструкцию по применению таблеток Crestor [розувастатин кальций] от 20 мая 2016).

Фармацевтические агенты, предлагаемые в настоящее время для рассмотрения в качестве возможных кандидатов для лечения синуклеинопатий, включают прамипексол и его аналоги, отдельно или в комбинации с различными лекарственными средствами. Прамипексол представляет собой синтетическое производное аминотиазола, описанное в патенте США 4886812, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. Это дофаминовый агонист ауторецептора (Schneider CS и Mierau J, 1987), который одобрен с конца 1990-х для симптоматического лечения болезни Паркинсона (БП) в дозах от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки при употреблении в трех равных дозах (Инструкция о применении Mirapex®, июль 2016).

Недавно стало известно, что прамипексол может оказывать нейропротекторное действие на различных клеточных животных моделях БП *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических испытаниях 1 фазы (US 2013/0116292, см. ниже). Механизмы, благодаря которым могут возникать эти защитные эффекты, остаются неопределенными. К сожалению, защитные эффекты прамипексола на животных моделях, как правило, невелики и требуют более высоких доз, чем те, что считаются безопасными и переносимыми для введения человеку. Таким образом, неудивительно, что прамипексол не продемонстрировал нейропротекторную (то есть модифицирующую болезнь) активность в рандомизированном контролируемом клиническом испытании с участием 535 пациентов с БП (Schipira et al. 2013).

Также сообщалось, что лечение прамипексолом изменяет концентрацию видов альфа-синуклеина (далее называемого «синуклеином»), содержащихся в экзосомах, собранных из периферической крови пациентов с БП (Bar-On et al. 2008, Luo HT et al. 2016), где изменения считаются показательными для характерных патологических нарушений, происходящих в головном мозге людей, страдающих этим расстройством (Shi et al, 2014). Тем не менее, эти изменения биомаркера синуклеина оказались относительно скромными по величине и происходили только у тех, у кого увеличили дозу до максимальной рекомендуемой дозы прамипексола. Вышеизложенные наблюдения подтверждают мнение, что монотерапия прамипексолом не является безопасным и эффективным подходом к нейропротективной терапии пациентов с синуклеинопатическими нарушениями типа БП.

Нейропротективная активность (R)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-

бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, которые не обладают существенной дофаминергической активностью, раскрыта в US 2013/0116292, содержание которого включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. В соответствии с этим документом указанный (R)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты действуют путем замедления прогрессирования дегенерации нейронов и/или путем предотвращения гибели нервных клеток. Однако в литературе больше не упоминалось об этом возможном действии (R)-изомера прамипексола.

Синтез (R)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (также называемого декспрамипексолом) и его фармацевтически приемлемых солей, в частности декспрамипексола дигидрохлорида моногидрата, описан в US 2012/0253047, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

(S)-(R)-комбинации и (S)/(R)-смеси, состоящие из фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (R)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов и терапевтически эффективное количество (S)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, полезные для лечения БП, раскрыты в US 2008/00142590014259 (US 8,017,598), содержание которого включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. В частности, в US 8,017,598 описан способ лечения и замедления прогрессирования болезни Паркинсона или её симптомов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, от 100 мг до примерно 3000 мг R(+) прамипексола в комбинации с примерно от 0,125 мг до 1,5 мг S(-) прамипексола. Согласно US 2008/0014259, оба энантиомера способны оказывать нейропротекторное действие благодаря своей способности накапливаться в клетках головного мозга, спинном мозге и митохондриях, где они оказывают положительное влияние на неврологическую функцию, которая не зависит от дофамин-агонистической активности прамипексола. В указанном документе предлагается указанная композиция в качестве нейропротекторного агента и терапевтически эффективного количества примерно от 0,0625 мг до 6 мг прамипексола в комбинации с вплоть до 5000 мг декспрамипексола. Тем не менее, этот документ подчеркивает побочные эффекты прамипексола из-за его дофаминергического действия и имеет тенденцию отдавать предпочтение низким дозам прамипексола, что также подтверждается тем же заявителем документе WO 2008/113003 почти того же времени, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. Также в этой связи в литературе больше не упоминается об использовании

комбинаций или смесей (S)/(R) изомеров прамипексола.

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

В вышеупомянутом отчете Luo et al. (2016), хотя лечение пациентов с болезнью Паркинсона прамипексолом в терапевтических дозах значительно снижало относительную экспрессию альфа-синуклеина (по сравнению со значениями до лечения), величина эффекта была небольшой. Более высокие дозы прамипексола могли бы быть более эффективными, но побочные эффекты, такие как рвота и сильная тошнота, не позволяют использовать более высокие дозы. Например, Corrigan et al. (2000) сообщают, что доза прамипексола 5 мг/сутки, чуть превышающая максимальную рекомендуемую дозу в 4,5 мг/сутки, вызывала тошноту у 76% пациентов и рвоту у 39% пациентов. Кроме того, 36% пациентов не смогли завершить исследование, вероятно, из-за невыносимых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, проблема обеспечения безопасного, хронического, эффективного лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, посредством прамипексола, остается нерешенной, поскольку современные известные режимы лечения для таких пациентов существенно не замедляют прогрессирование их фатального расстройства.

Изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что влияние (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина (прамипексола) на экзосомальный биомаркер синуклеина в периферической крови пациентов при синуклеинопатических расстройствах, таких как БП, существенно и неожиданно усиливается одновременным введением статина. Мало того, что величина эффекта становится клинически значимой, но и доза для обоих лекарств теперь попадает в диапазон, который считается безопасным и переносимым для людей. В настоящем изобретении комбинация прамипексола и статина безопасно блокирует процесс основного дегенеративного заболевания у таких пациентов в клинически значимой степени.

Предшествующие наблюдения особенно удивительны, поскольку:

- статины, такие как аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, симвастатин и розувастатин, были одобрены, начиная с конца 1980-х годов, в качестве гиполипидемических средств;

- нейропротекторная активность на моделях БП (Ogt JD) и снижение агрегации нейронального альфа-синуклеина (Var-On et al.) были известны с 2008 года;

- никто не подозревал, что комбинация статина и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, включая прамипексол, могла быть модифицирующей болезнью при введении пациенту, страдающему синуклеинопатией;

- не было зарегистрировано ни одного статина, который бы давал пользу от изменения болезни страдающим БП или подобным синуклеинопатическим расстройством, или который бы воздействовал на любой периферический экзосомный биомаркер расстройств ЦНС этого типа;

- 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, такой как прамипексол, не имеет известных эффектов в отношении мевалонатного пути, который считается центральным для гиполипидемического действия статинов; действительно, статины и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, такой как прамипексол, поглощаются, метаболизируются и выводятся различными, по существу неинтерактивными способами;

- ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы в качестве статина и агонист дофамина в качестве прамипексола действуют по-разному на разные системы организма, вызывая различные клинические эффекты у людей;

- известно, что ни розувастатин, ни какое-либо другое лекарственное средство класса ингибиторов ГМГ-СоА-редуктазы не оказывает синергетического эффекта на любое фармакологическое действие прамипексола или его изомера или их смесей, и

- никто не предлагал вводить эти два препарата совместно пациентам с заболеванием БП-типа с нейропротективной целью.

Также было обнаружено, что с одновременным введением статина не только величина эффекта прамипексола стала клинически значимой, но и доза для любого лекарственного средства теперь оказалась в диапазоне, который считается безопасным и переносимым для людей. Эти наблюдения показывают, что комбинация прамипексола, его стереоизомера и их смесей, а также статина безопасно предотвращает клинически значимый процесс основного дегенеративного заболевания при синуклеинопатических расстройствах.

Комбинация прамипексола и статина служит первым нейропротекторным

средством для тех, кто страдает паркинсоническим синуклеинопатическим расстройством, что является целью, к которой давно стремились, но до сих пор не достигли.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, который включает применение у пациента, нуждающегося в указанном лечении, эффективной суточной дозы статина в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4, 5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

Настоящее изобретение также предлагает статин для применения с целью борьбы с синуклеинопатиями у пациента в комбинации с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью.

Изобретение, кроме того, предусматривает применение статина для приготовления лекарственного средства для борьбы с синуклеинопатиями у пациента в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, в частности с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью.

Кроме того, изобретение обеспечивает применение статина для приготовления лекарственного средства для борьбы с синуклеинопатиями у пациента в комбинации с фиксированной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина, в частности с прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

При лечении пациента, страдающего синуклеинопатией, статином в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином указанный статин применяют в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют в суточной дозе от 0,375 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В одном варианте осуществления для этого способа (или применения) указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин каждый готовят в виде фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В другом варианте осуществления для того же способа (или применения) указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин входят в состав фармацевтической композиции, в которой указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин смешивают вместе и в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В этих композициях указанный статин присутствует в количестве на единичную дозу от половины вышеупомянутого минимального количества на единичную дозу до максимального вышеупомянутого количества на единичную дозу, одобренную для

лечения дислипидемии, обычно в количестве на единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг, обычно от 2,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин присутствует в эффективном количестве 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу, как определено выше. Обычно указанное количество на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин эквивалентно от 0,125 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и включает эффективное количество (S)-энантиомера на единичную дозу, как определено выше (эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата). Если в указанном количестве на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин указанный (S)-энантиомер присутствует в рацемическом 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амине, указанное количество на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин эквивалентно от 0,25 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и включает количество рацемата, эквивалентное от 0,25 мг до 40 мг, обычно от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, указанное количество 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин на единичную дозу эквивалентно от 0,125 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг или от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В конкретных вариантах осуществления, когда указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, он присутствует в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. В этих композициях прамипексол может также присутствовать в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 3 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 3 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 3 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в составе для немедленного высвобождения, или в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 1,5 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в составе для пролонгированного высвобождения.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой (S)/(R)-смесь в комбинации с фиксированной дозой, указанная комбинация с фиксированной дозой является фармацевтической композицией в

единичной дозированной форме, включающей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 50 мг до 300 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, состоящей из:

i) элемента, выбранного из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг, прамипексола дигидрохлорида моногидрата и рацемического 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 40 мг, обычно от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

ii) (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов с содержанием до общего количества, эквивалентного от 50 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Как указано в определениях, при общем упоминании рацемата или (R)/(S)-смесей прамипексол, включенный в них, упоминается как (S)-энантиомер.

Вышеуказанные фармацевтические композиции, содержащие указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, предпочтительно прамипексол, находятся в единичной дозированной форме, такой как таблетка, капсула, предварительно отмеренный объем жидкого раствора или суспензии для перорального введения, или пластырь для трансдермального применения. Предпочтительно в указанной единичной дозированной форме статин и прамипексол или их фармацевтически приемлемая соль приготовлены по отдельности или смешаны вместе, в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем в соответствии с известными технологиями.

Согласно способу (или применению) из настоящего изобретения, статин в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют у пациента в суточной дозе, составляющей от половины вышеупомянутой суточной дозы, одобренной для лечения дислипидемии, до максимальной суточной дозы, одобренной для лечения дислипидемии. Обычно, как указано выше, суточная доза указанного статина составляет от 0,5 мг до 80 мг.

У указанного пациента применяют 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в комбинации со статином в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную до 20 мг, от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг или, по меньшей мере, от 0,375 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с суточной дозой указанного статина от 0,5 мг до 80 мг, его применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг или от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если в указанной комбинации с указанным статином в вышеуказанной суточной дозе указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин является вышеуказанной (S)/(R)-смесью в комбинации с фиксированной дозой, содержащей указанные Компоненты (i) и (ii), где Компонент (i) представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, указанную (R)/(S)-смесь можно применять в суточной дозе, эквивалентной от 150 мг до 3000 мг, обычно от 300 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Если указанный Компонент (i) представляет собой рацемический пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 40 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, указанную смесь (R)/(S) применяют в суточной дозе, эквивалентной от 150 мг до 3000 мг, обычно от 300 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную до 20 мг, от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 6 мг или по меньшей мере от 0,375 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В некоторых вариантах осуществления, если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол в комбинации с суточной дозой указанного статина от 0,5 мг до 80 мг, указанный прамипексол у указанного пациента применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 6 мг, в частности от 1,5 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Если в указанной комбинации с указанным статином в вышеуказанной суточной дозе указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин является вышеуказанной (S)/(R)-смесью в комбинации с фиксированной дозой, содержащей указанные Компоненты (i) и (ii), где Компонент (i) представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, указанную (R)/(S)-смесь применяют в суточной дозе, эквивалентной от 150 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, обычно от 300 мг до 3000 мг,

включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную до 20 мг, от 0,375 мг до 6 мг или по меньшей мере от 0,375 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Если указанный Компонент (i) представляет собой рацемический пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, указанную (R)/(S)-смесь применяют в суточной дозе от 150 мг до 3000 мг, обычно от 300 мг до 3000 мг, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,75 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Предпочтительно указанная суточная доза указанного статина ниже, чем максимальная суточная доза, одобренная для лечения дислипидемии.

Настоящее изобретение также относится к набору или упаковке, содержащей фармацевтическую комбинацию или фармацевтическую композицию, как описано в настоящей заявке, и инструкции по ее применению для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в этом.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, включая комбинации с фиксированными дозами, содержащую статиновый Компонент (a) и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-аминовый Компонент (b). Эта комбинация полезна для лечения синуклеинопатий, таких как БП, ДТЛ, МСА, паркинсонические расстройства, связанные с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA), и другие, у пациента, нуждающегося в указанном лечении, и, следовательно, изобретение также обеспечивает:

- способ лечения синуклеинопатии, включающий применение эффективной дозы статина в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином;
- статин для применения для лечения синуклеинопатии у пациента в комбинации, включая комбинации с фиксированными дозами, с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином;
- применение статина для приготовления лекарственного средства, содержащего указанный статин, в качестве активного ингредиента, для лечения синуклеинопатии в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазолом-2-амином; и
- комбинацию с фиксированной дозой, включающую фармацевтическую композицию, содержащую статин, в качестве активного ингредиента; и в качестве второго активного ингредиента 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Статин

Сообщается, что некоторые статины демонстрируют нейропротекторную активность в моделях БП, возможно, из-за антиоксидантных, антиапоптотических или противовоспалительных механизмов (Org JD 2008), предположительно как следствие снижения уровня холестерина через мевалонатный путь (Saeedi Saravi SS et al. 2017).

Этот подход к возможному использованию статинов с нейропротективным действием был подтвержден (Butterfield et al. 2011), хотя, по мнению авторов, не было достаточно убедительных клинических данных, поддерживающих широкое использование статинов для лечения деменции и болезни Альцгеймера. Эти авторы рекомендовали дальнейшие исследования.

Другой статин, ловастатин, снижает накопление и окисление альфа-синуклеина на моделях альфа-синуклеинопатий у трансгенных мышей (Koob AO et al. 2010).

Недавно было обнаружено, что розувастатин обладает нейропротекторным эффектом в клетках SH-SY5Y против нейротоксичности, вызванной ротеноном, а также модулирует экспрессию α -синуклеина (Kang SY et al 2017).

Таким образом, до настоящего изобретения нейропротекторное действие статинов фактически не было подтверждено у пациентов с синуклеинопатиями типа БП, и такое действие только для статинов по отдельности, как ожидается, будет минимальным.

Статин предпочтительно выбирают из группы, состоящей из:

- (3R,5R)-7-[2-(4-фторфенил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-5-пропан-2-илпиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановой кислоты (аторвастатина) и её фармацевтически приемлемых солей и сольватов, описанных в US 5,273,995, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- (3R,5S,6E)-7-[3-(4-фторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-ил]-3,5-дигидрокси-гепт-6-еновой кислоты (флувастатина), описанной в US 4739073, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте;

- (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил (2S)-2-метилбутаноата (ловастатина), описанного в US4,231,938, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- (3R,5S,6E)-7-[2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-ил]-3,5-дигидрокси-гепт-6-еновой кислоты (питавастатина) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, описанных в US 5011930, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

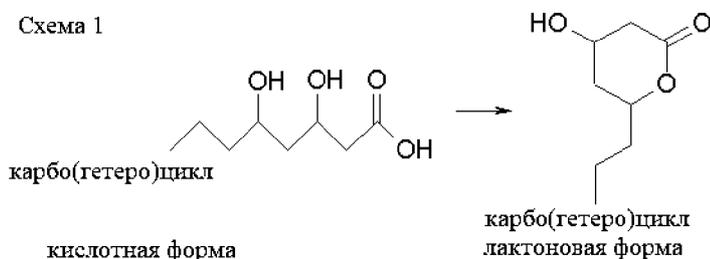
- (3R,5R)-3,5-дигидрокси-7-((1R,2S,6S,8R,8aR)-6-гидрокси-2-метил-8-[[2S)-2-

метилбутаноил]окси}-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил)гептановой кислоты (правастатина) и ее фармацевтически приемлемых солей и сольватов, описанных в US 4,346,227, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте;

- (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноата; описанного в US 4,444,784, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте; и

- (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Фторфенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновой кислоты (розувастатина) и ее фармацевтически приемлемых солей и сольватов, описанных в US 5,260,440, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Химически известные статины характеризуются 3,5-дигидроксигептан- или 3,5-дигидроксигепт-6-ен-карбоновой кислотой, связанной через положение 7 с карбоциклической или гетероциклической структурой. Таким образом, они могут быть в форме лактона, образованного путем удаления H₂O между карбоксигруппой с 5-гидроксигруппой боковой цепи 3,5-дигидроксигептанкарбоновой кислоты в соответствии со схемой 1, где стерическая конфигурация не показана и некоторые из них используются в форме лактона.



Как кислотные, так и лактоновые формы этих кислот входят в семейство статинов по настоящему изобретению.

В данном документе выражения «его соль или сольват», «его соли или сольваты» и «их соли и сольваты» в отношении статина в кислотной форме указывают на то, что соль указанного статина может быть сольватирована растворителем, обычно водой. Указанная соль обычно представляет собой соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла, предпочтительно соль натрия или кальция.

Предпочтительно указанный статин выбран из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, ловастатина, питавастатина и его

фармацевтически приемлемых солей и сольватов, правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, симвастатина, и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Предпочтительный статин выбран из группы, состоящей из аторвастатина кальция тригидрата, флувастатина натрия, ловастатина, питавастатина кальция, правастатина натрия, симвастатина и розувастатина кальция.

Согласно настоящему способу статины применяют у указанного пациента в суточной дозе, составляющей от половины вышеупомянутой суточной дозы, одобренной для лечения дислипидемии, до максимальной суточной дозы, одобренной для лечения дислипидемии. Обычно указанный статин применяют в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг. Предпочтительно указанная суточная доза ниже максимальной утвержденной суточной дозы каждого из указанных статинов.

Предпочтительно при лечении пациента, страдающего синуклеинопатией, в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют статин, выбранный из группы, состоящей из:

- аторвастатина кальция тригидрата, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг свободной кислоты аторвастатина;

- флувастатина натрия, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 мг до 60 мг свободной кислоты флувастатина;

- ловастатина, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг;

- питавастатина кальция, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг свободной кислоты питавастатина;

- правастатина натрия, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг;

- симвастатина, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг; и

- розувастатина кальция, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг.

Для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, указанный выше статин готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин в количестве на единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг, в смеси

с фармацевтическим носителем или наполнителем. Указанный статин предпочтительно выбирают из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг свободной кислоты аторвастатина; флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 мг до 60 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина в количестве от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг свободной кислоты питавастатина; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг правастатина натрия; симвастатина, в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг розувастатина кальция.

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

6-Пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из:

- (S)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (INN: прамипексол) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в частности его дигидрохлорида моногидрата (непатентованное название в США - прамипексола гидрохлорид) в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, вводимого в суточной дозе, эквивалентной от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата;

- комбинации

(i) (S)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (INN: прамипексол) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, вводимого в суточной дозе, эквивалентной до 20 мг, от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг или по меньшей мере от 0,375 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

(ii) (R)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 50 мг до 3000 мг декспрамипексола дигидрохлорида моногидрата,

одновременно или последовательно применяемого с компонентом (i), в суточной дозе (в виде декспрамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 150 мг до 3000 мг; и

- (S)/(R)-смеси (комбинации с фиксированной дозой), которая представляет собой фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащей 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу от 50 мг до 3000 мг, включающей:

(i) количество прамипексола или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов на единичную дозу, эквивалентную от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата или рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 40 мг, обычно от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

(ii) количество (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозу до общего количества на единичную дозу, эквивалентного 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, в комбинации с суточной дозой от 0,5 мг до 80 мг указанного статина, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в виде прамипексола, в виде декспрамипексола, в виде рацемата, в виде (S)-(R)-комбинации или в виде (R)/(S)-смеси, включая комбинации с фиксированными дозами, готовят в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей вышеупомянутый соответствующий диапазон доз на единичную дозу каждого из них, каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Фармацевтические композиции, содержащие (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, раскрыты в US 2013/0116292, содержание которого включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Рацемический 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его раствор описаны Schneider CS и Mierau J (1987), а также в US 7,285,669, содержание которого включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

(S)-(R)-комбинации и (S)/(R)-смеси, состоящие из фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов и терапевтически эффективное количество (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей и

сольватов, раскрыты в US 2008/0014259 (US 8,017,598), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

В комбинации со статином 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в виде рацемата, в виде прамипексола, в виде (S)-(R) -комбинации или в виде (S)/(R)-смеси может быть применен ежедневно или в единичных дозированных формах (в виде прамипексола или (S)-энантиомера) не только таких высоких, как одобренные для прамипексола или раскрытые для известных смесей, но также в более высоких дозах (ежедневно или на единичную дозу).

Фармацевтически приемлемые соли 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также включены в настоящее изобретение. Иллюстративные примеры этих солей включают соли присоединения кислот с минеральными или органическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, гликолевая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, малоновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, угольная кислота, аскорбиновая кислота, фенилуксусная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая (изетионовая) кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-аминобензолсульфоновая (сульфаниловая) кислота, 2,6-нафталиндисульфоновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, памоевая (эмбоновая) кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное. Сольватационным агентом обычно является вода.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления при лечении пациента, страдающего синуклеинопатией и в комбинации со статином, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из (S)-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (прамипексола) и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг или от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с этим предпочтительным вариантом осуществления указанный статин выбран из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг свободной кислоты аторвастатина, применяемых у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до

60 мг аторвастатина в виде свободной кислоты; флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 мг до 60 мг свободной кислоты флувастатина, применяемых у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 мг до 60 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина в количестве от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг свободной кислоты питавастатина, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг питавастатина в виде свободной кислоты; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг правастатина натрия, применяемом у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг; симвастатина в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг, применяемом у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг розувастатина кальция, применяемом у указанного пациента в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг.

Конкретные аспекты изобретения

В соответствии с конкретными аспектами изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей Компонент (а) статина и Компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, для применения в лечении синуклеинопатии, в частности у пациента, страдающего от болезни Паркинсона, деменции телец Леви (LBD), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), болезни Альцгеймера (БА), варианта БА с тельцами Леви, множественной системной атрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге и паркинсонических расстройств, связанных с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA).

Первый аспект изобретения

Согласно первому аспекту изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, который включает лечение указанного пациента эффективной суточной дозой статина в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Здесь ниже выражения «его соль или сольват», «его соли или сольваты» и «его соли и сольваты» в отношении указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин означает, что указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин может быть в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, которая может быть сольватирована растворителем, обычно водой.

В способе согласно настоящему изобретению 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют у пациента, страдающему синуклеинопатией, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, причем указанная доза включает суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную до 20 мг, от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг, или по меньшей мере от 0,375 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в комбинации со статином.

В частности, когда указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой (S)/(R) комбинацию с фиксированной дозой, его применяют у указанного пациента в комбинации с суточной дозой статина от 0,5 мг до 80 мг, в суточной дозе, эквивалентной от 150 мг до 3000 мг или от 300 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Указанная суточная доза включает суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную до 20 мг, от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,0375 мг до 7,5 мг, от 0,375 мг до 6 мг или по меньшей мере от 0,375 мг до 4,5 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг указанный выше статин готовят в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин в количестве на единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, причем указанный статин предпочтительно выбирают из группы, состоящей из перечисленных выше в разделе «Статин», каждый в количестве на единичную дозу и в суточной дозе, описанной в данном документе.

Указанный статин в указанном количестве на единичную дозу применяют у указанного пациента, страдающего синуклеинопатией, в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, где указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин предпочтительно представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг

до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,

- указанный статин применяют у указанного пациента в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 80 мг свободной кислоты аторвастатина; флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 80 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина в количестве от 5 мг до 80 мг на единичную дозу; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 4 мг свободной кислоты питавастатина; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 60 мг правастатина натрия; симвастатина в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция,

- в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

- указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют у указанного пациента в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном диапазону, выбранному из группы, состоящей из от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг и от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

- в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин одновременно применяют у указанного пациента в комбинации с фиксированной дозой в единичной дозированной форме, в которой указанный активный ингредиент статина и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин смешаны вместе или по отдельности в указанной единичной форме. Указанные комбинации с фиксированными дозами описаны ниже в «Четвертом аспекте изобретения» и в разделах «Составы».

Второй аспект изобретения

Согласно второму аспекту изобретение относится к статину для применения при лечении синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

Применение в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения включает применение указанного статина и указанного 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина в соответствующем эффективном количестве на единичную дозу, в соответствии с условиями, и соответствующих статинов и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина в суточных дозах согласно способу вышеуказанного первого аспекта изобретения.

Для указанного применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, статин готовят в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин в количестве на единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Фармацевтическую композицию применяют у указанного пациента в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, также в виде фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем.

Указанный статин предпочтительно выбирают из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг свободной кислоты аторвастатина, применяемой у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг аторвастатина в виде свободной кислоты; флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 мг до 60 мг свободной кислоты флувастатина, применяемой у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 80 мг, обычно от 10 до 60 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина в количестве на единичную дозу от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг, применяемого у указанного пациента в суточной дозе от 5 мг до 80 мг, обычно от 5 мг до 60 мг; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг свободной

кислоты питавастатина, применяемой у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,5 мг до 4 мг, обычно от 0,5 мг до 3 мг питавастатина в виде свободной кислоты; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг правастатина натрия, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 2,5 мг до 60 мг, обычно от 2,5 мг до 40 мг правастатина натрия; симвастатина в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг, применяемого у указанному пациенту в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг розувастатина кальция, применяемого у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 2,5 мг до 40 мг, обычно от 2,5 мг до 30 мг розувастатина кальция.

Указанный статин в указанном количестве на единичную дозу применяют в указанной суточной дозе в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, где указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин предпочтительно выбран из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг, от 0,375 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Третий аспект изобретения

Согласно третьему аспекту изобретение обеспечивает применение статина для приготовления лекарственного средства для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении, в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин.

В частности, указанное лекарственное средство представляет собой фармацевтическую композицию в единичной дозированной форме, содержащую указанный статин в количестве на единичную дозу от половины минимальной дозы до максимальной дозы на единичную дозу, одобренную для лечения дислипидемии.

Этот третий аспект настоящего изобретения включает изготовление лекарственного средства, состоящего из статина, в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин, в количестве на

единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для лечения синуклеинопатии у пациента в комбинации с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина.

Более конкретно, в указанной композиции указанный статин применяют в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин также в фармацевтической композиции применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, его применяют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг, от 0,375 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с этим третьим аспектом настоящего изобретения указанный статин изготовлен в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный статин, в количестве на единичную дозу от 0,5 мг до 80 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для введения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином, также в фармацевтической композиции, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5, 6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, он присутствует в указанной композиции в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Предпочтительно указанная фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме содержит статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина кальция тригидрата в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; флувастатина натрия в количестве от 10 мг до 80 мг, предпочтительно от 10 мг до 60 мг;

ловастатина в количестве от 10 мг до 40 мг, предпочтительно от 10 мг до 30 мг; питавастатина кальция в количестве от 0,5 мг до 4 мг, предпочтительно от 0,5 мг до 3 мг; правастатина натрия в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; симвастатина в количестве от 2,5 мг до 80 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 60 мг; и розувастатина кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 30 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем. Эту композицию применяют у пациента, страдающего синуклеинопатическим расстройством, в сочетании с эффективной суточной дозой 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина, также в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг, или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата. Его применяют у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

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

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

Для их одновременного применения для лечения синуклеинопатий указанный

статинов и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват также могут быть приготовлены вместе в комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции, содержащей указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В частности, этот третий аспект изобретения также предусматривает применение статина для приготовления лекарственного средства для лечения синуклеинопатии, состоящего из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве активного ингредиента указанный статин, а в качестве другого активного ингредиента указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанное лекарственное средство, то есть указанная фармацевтическая композиция, в эффективных количествах на единичную дозу и в эффективных суточных дозах для лечения синуклеинопатии будет описано в «Четвертом аспекте изобретения» и в разделах «Составы» ниже.

Четвертый аспект изобретения

Как упомянуто выше, при осуществлении способа (или использования) в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения указанные статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин одновременно применяют у указанного пациента в комбинации с фиксированной дозой, в единичной дозированной форме, где указанный активный ингредиент статина и указанный активный ингредиент 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин смешивают вместе или по отдельности в указанной единичной дозированной форме и в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В соответствии с четвертым аспектом изобретение относится к комбинации с фиксированной дозой, состоящей из фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве компонентов:

Компонент (а) статин; и

Компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин;
в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

Как указано выше, количество статинового Компонента (а) на единичную дозу составляет от половины минимальной дозы, одобренной для лечения дислипидемии, до максимальной дозы, одобренной для лечения дислипидемии, но в предпочтительном варианте осуществления максимальное количество диапазона доз статинового Компонента (а) ниже, чем у указанного статина, одобренного для лечения дислипидемии.

Таким образом, в соответствии с этим четвертым аспектом настоящее изобретение предусматривает использование статинового Компонента (а) для приготовления лекарственного средства для лечения синуклеинопатии, причем указанное лекарственное средство состоит из единичной дозированной формы, содержащей указанный статин, в качестве активного ингредиента в количестве на единичную дозу, а в качестве второго активного ингредиента, 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-аминового Компонента (b), в количестве на единичную дозу, в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата от 0,125 мг до 3000 мг, включая количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг, прамипексола дигидрохлорида моногидрата, приготовленного в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Указанное использование будет описано в разделе «Составы» ниже.

Доза 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина на IR-единичную дозированную форму в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата будет колебаться от 0,125 мг до 1500 мг, в частности от 1,5 мг до 1500 мг, от 1,6 мг до 1500 мг, в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с фиксированной дозой статина), где указанное количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 10 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, диапазон доз на IR-единичную дозированную форму будет эквивалентен 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 0,125 мг до 5 мг, от 0,125 мг до 3,75 мг, от 0,125 мг до 3 мг, от 0,125 мг до 1,5 мг, от 0,125 мг до 0,75 мг или от 0,125 мг до 0,375 мг, обычно от 1,5 мг до 3 мг, от 1,6 мг до 3 мг или от 1,625 мг до 3 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от безопасности и переносимости (в комбинации с фиксированной дозой со статином).

Количество на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амина в составе ER, включая композиции с пролонгированным высвобождением и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, высвобождаемый из трансдермальных терапевтических систем, таких как трансдермальные пластыри, будет варьировать (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 1,5 мг до 3000 мг, обычно от 1,6 мг до 3000 мг, предпочтительно от 3 мг до 3000 мг, в зависимости от переносимости (в комбинации с фиксированной дозой со статином), где указанное количество на единичную дозу включает количество (S)-энантиомера на единичную дозу,

эквивалентное от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Если указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, диапазон доз на ER-единичную дозу будет эквивалентен от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг или от 0,375 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, предпочтительно эквивалентен 0,375 мг; 0,75 мг; 1,5 мг; 1,6 мг; 2,25 мг; 3 мг; 3,75 мг или 4,5 мг, или от более 4,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, более предпочтительно эквивалентен от 1,6 мг до 6 мг, от 3 мг до 6 мг, или наиболее предпочтительно эквивалентен от более 4,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей в качестве компонентов:

- Компонент (а) статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина кальция тригидрата в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; флувастатина натрия в количестве от 10 мг до 80 мг, предпочтительно от 10 мг до 60 мг; ловастатина в количестве от 10 мг до 40 мг, предпочтительно от 10 мг до 30 мг; питавастатина кальция в количестве от 0,5 мг до 4 мг, предпочтительно от 0,5 мг до 3 мг; правастатина натрия в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; симвастатина в количестве от 2,5 мг до 80 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 60 мг; и розувастатина кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 30 мг; и

- Компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 3000 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 3000 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество (S)-энантиомера, эквивалентное от 0,125 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

В частности, указанный Компонент (b) может представлять собой (S)/(R)-смесь, состоящую из:

(i) элемента, выбранного из группы, состоящей из

- прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- рацемического 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его

фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,25 мг до 40 мг, обычно от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

ii) (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли в количестве на единичную дозу до общего количества (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 50 мг до 3000 мг.

Более конкретно, указанный компонент (b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин может представлять собой смесь:

(i) (S)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

(ii) (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемых солей в количестве на единичную дозу до общего количества (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) от 50 мг до 3000 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Предпочтительно единичная дозированная форма, приготовленная в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, содержит розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в качестве Компонента (a) активного ингредиента в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция; и в качестве второго Компонента (b) активного ингредиента, прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг или от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Более конкретно, указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг или от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Составы

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в пероральных формах, таких как таблетки или желатиновые капсулы, где статин или 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или оба активных ингредиента находятся в смеси с носителем или наполнителем, который может включать разбавитель, такой как целлюлоза, декстроза, лактоза, маннитол,

сорбитол или сахароза; смазочник, 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.

Когда оба активных ингредиента присутствуют в композиции, статин и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин могут быть смешаны вместе или отдельно, в одной единичной дозе, с учетом химической совместимости указанных активных ингредиентов, например, избегая прямого контакта между ними в соответствии с известными технологиями.

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

Предпочтительная фармацевтическая композиция в соответствии с этим предполагаемым применением включает:

(а) статин; и

(b) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин,

каждый в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; или

(a/b) статин и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, смешанные вместе и в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем, в виде комбинации с фиксированной дозой.

В частности, в соответствии с (a/b) настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, включающие в качестве одного из их активных ингредиентов эффективное количество на единичную дозу статина, как обсуждалось выше; и в качестве второго активного ингредиента, эффективное количество на единичную дозу 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

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.

Дозировка, то есть количество активного ингредиента в однократной дозе для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, может широко варьироваться в

зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья пациента, как также описано в настоящем документе выше. Эта дозировка включает применение дозы от 0,5 мг до 80 мг статина и от 0,125 мг до 1500 мг (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в IR-составе, включающем количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,125 мг до 10 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата или от 0,375 мг до 3000 мг (в прамипексоле дигидрохлориде моногидрата) 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в ER-составе, включающем количество (S)-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,375 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в зависимости от возраста пациента, от одного до трех раз в сутки путем внутривенного, подкожного, перорального или чрескожного введения, в зависимости от содержания каждого из активных ингредиентов.

Если 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин представляет собой прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль, указанная дозировка эквивалентна от 0,125 мг до 20 мг или от 0,125 мг до 6 мг, обычно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению изготовлены с классическими вспомогательными веществами, подходящими для различных способов введения. Особенно предпочтительными являются составы в форме таблеток, таблеток с множеством насечек, таблеток с покрытием, таблеток для дезинтеграции в полости рта, таблеток с пролонгированным высвобождением, твердых или мягких капсул, капсул с пролонгированным высвобождением, пластырей для трансдермального введения, жидких пероральных растворов, сиропов или суспензий в заранее определенной единичной дозе и флаконов для внутривенного или подкожного введения.

Например, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для длительного применения в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином (предпочтительно прамипексолом или его фармацевтически приемлемой солью или его сольватом в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг, обычно от 0,125 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,625 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и для применения в суточной дозе от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 1,5 мг до 6 мг, предпочтительно от 1,6 мг до 6 мг, предпочтительно от более 4,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата) включает статин, выбранный из группы, состоящей из:

- аторвастатина кальция тригидрата в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно

от 5 мг до 60 мг;

- флувастатина натрия в количестве от 10 мг до 80 мг, предпочтительно от 10 мг до 60 мг;

- ловастатина в количестве от 10 мг до 40 мг, предпочтительно от 10 мг до 30 мг;

- питавастатина кальций в количестве от 0,5 мг до 4 мг, предпочтительно от 0,5 мг до 3 мг;

- правастатина натрия в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг;

- симвастатина в количестве от 2,5 мг до 80 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 60 мг;

и

- розувастатина кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 30 мг,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

Фармацевтические композиции могут быть изготовлены в пероральных формах, таких как таблетки или желатиновые капсулы, где статиновый Компонент (a) или 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или фармацевтически приемлемая соль или ее сольват из Компонента (b); или оба активных ингредиента (a/b) находятся в смеси с носителем или наполнителем. Указанный носитель или наполнитель может включать разбавитель, такой как целлюлоза, декстроза, лактоза, маннитол, сорбитол или сахароза; любрикант, 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, или консервант, такой как метилпарабен, пропилпарабен или бутилированный гидроксианизол.

В случае комбинации с фиксированной дозой, когда каждый из активных ингредиентов (a/b) находится в смеси с носителем или наполнителем, можно избежать прямого контакта между ними в соответствии с известными технологиями, например, как описано в WO2009/154810, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Например, комбинации с фиксированной дозой по настоящему изобретению могут быть составлены путем смешивания Компонента (a) с фармацевтическим носителем или наполнителем в таблетке для немедленного высвобождения и отдельно путем смешивания Компонента (b) с фармацевтическим носителем или наполнителем для пролонгированного высвобождения в другой таблетке. Две таблетки могут быть введены в капсулу для перорального применения, как описано, например, в GB 1204580 и US 2007/0224259, содержание каждого из которых включено в

данный документ посредством ссылки во всей полноте, или в капсулу из двух частей. Компонент (а) и Компонент (b), каждый в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, также могут быть объединены и составлены в многослойной таблетке, как описано в WO2006/089493 или в US2015/0050333, содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Указанные пероральные формы могут представлять собой таблетки, покрытые сахарозой или различными полимерами.

В фармацевтической комбинации из настоящего изобретения общие неактивные ингредиенты фармацевтических композиций включают карбонат кальция, трехосновный фосфат кальция, воск, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, лактозу, моногидрат лактозы, стеарат магния, оксид магния, микрокристаллическую целлюлозу, гипромеллозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана; полисорбат 80, симетикон, желатин, прежелатинизированный кукурузный крахмал, кукурузный крахмал, маннитол, гомополимер карбомера, диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, повидон, кросповидон, триацетин, лаурилсульфат натрия, пропионат натрия и алюмометасиликат магния.

Соответственно, Компонент (а) фармацевтической композиции, содержащий статин, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из вышеупомянутых семи статинов, в данных количествах, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем, может быть приготовлен и объединен с Компонентом (b) фармацевтической композиции, содержащим 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, как указано ниже:

(i) элемент, выбранный из группы, состоящей из

- прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,125 мг до 20 мг или от 0,125 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата; и

- рацемического 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин и его фармацевтически приемлемой соли и сольватов в количестве, эквивалентном от 0,25 мг до 40 мг или от 0,25 мг до 12 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, и

(ii) (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве до общего количества (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) 3000 мг.

Типичная фармацевтическая комбинация включает:

(а) фармацевтическую композицию, содержащую от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе; и

(b) фармацевтическую композицию, содержащую от 1,6 мг до 6 мг или от 1,6 мг до 2 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе.

Эта комбинация предназначена для лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, путем введения указанному пациенту Компонента (a) один раз в сутки и Компонента (b) два или три раза в сутки.

Другая типичная фармацевтическая комбинация, предназначенная для лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, включает:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе; и

(b) фармацевтическую композицию, содержащую от 1,5 мг до 13,5 мг или от 1,5 мг до 4,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем в ER-составе.

Компонент (a) и Компонент (b) этой комбинации будут вводиться одновременно или последовательно один раз в сутки.

Особенно эффективная фармацевтическая комбинация, предназначенная для применения у пациента, страдающего синуклеинопатией, включает:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем в IR-составе; и

(b) фармацевтическую композицию, содержащую прамипексол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в количестве, эквивалентном от более 4,5 мг до 20 мг или от более 4,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем в ER-составе.

В этой комбинации каждый из Компонентов (a) и (b) содержит фармацевтический носитель для однократного ежедневного, одновременного или последовательного применения. Компонент (b) может быть составлен с фармацевтическим носителем или наполнителем, доставляющим прамипексол один раз в сутки перорально или трансдермально, например, в трансдермальной терапевтической системе, доставляющей прамипексол в количестве, эквивалентном от более 4,5 мг до 20 мг или от более 4,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Другая типичная фармацевтическая комбинация включает:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе; и

(b) фармацевтическую композицию, содержащую смесь от 1,6 мг до 10 мг или от 1,6 мг до 2 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата и количество (R)-6-

пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин дигидрохлорида моногидрата для достижения общего количества (в виде прамипексола дигидрохлорида моногидрата) 300 мг в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе.

Эта комбинация предназначена для лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, путем введения указанному пациенту Компонента (а) один раз в сутки и Компонента (б) два или три раза в сутки. Активный ингредиент (R)-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин дигидрохлорида моногидрата может быть получен в соответствии с US 2012/0253047, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Комбинация статина с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином включает комбинации с фиксированной дозой, где указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин объединены в одной единичной дозе.

Соответственно, в указанной единичной дозе Компонент (а), содержащий статин, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из аторвастатина кальция тригидрата, в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; флувастатина натрия в количестве от 10 мг до 80 мг, предпочтительно от 10 мг до 60 мг; ловастатина в количестве от 10 мг до 40 мг, предпочтительно от 10 мг до 30 мг; питавастатина кальция в количестве от 0,5 мг до 4 мг, предпочтительно от 0,5 мг до 3 мг; правастатина натрия в количестве от 5 мг до 80 мг, предпочтительно от 5 мг до 60 мг; симвастатина в количестве от 2,5 мг до 80 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 60 мг; и розувастатина кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 30 мг, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для немедленного высвобождения, объединяют с Компонентом (б), содержащим 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, в количестве, эквивалентном от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая количество S-энантиомера на единичную дозу, эквивалентное от 0,375 мг до 20 мг, обычно от 0,375 мг до 6 мг, прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для пролонгированного высвобождения, в той же единичной дозированной форме.

Предпочтительно в этой комбинации с фиксированной дозой указанный статиновый Компонент (а) в указанном количестве в IR-составе комбинируют с Компонентом (б), содержащим 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин в количестве, эквивалентном от 1,5 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в ER-составе, включающем количество S-энантиомера, эквивалентное от 1,5 мг до 20 мг, обычно от 1,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Предпочтительно в этой комбинации с фиксированной дозой указанный статиновый Компонент (а) в указанном количестве в IR-составе комбинируется с Компонентом (b), включающим 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве, эквивалентном от 1,5 мг до 20 мг, обычно от 1,5 мг до 6 мг, прамипексола дигидрохлорида моногидрата в ER-составе.

Эта комбинация с фиксированной дозой предназначена для лечения пациента, страдающего синуклеинопатией, путем её применения у указанного пациента один раз в сутки.

Типичная фармацевтическая комбинация с фиксированной дозой включает:

(а) фармацевтическую композицию, содержащую от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция в смеси с фармацевтическим носителем в IR-составе; и

(b) фармацевтическую композицию, содержащую от 1,5 мг до 20 мг, обычно от 1,5 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем в составе ER,

в единичной дозированной форме, такой как двухслойная таблетка, для одновременного введения Компонента (а) и Компонента (b) с одновременной доставкой указанного статина с немедленным высвобождением и указанного прамипексола с пролонгированным высвобождением.

Наборы

Настоящее изобретение также относится к набору или упаковке, содержащей лекарственное средство, фармацевтическую комбинацию или фармацевтическую композицию, как описано в данной заявке, в сочетании с инструкциями по их применению при лечении синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления набор по настоящему изобретению представляет собой набор, содержащий комбинацию статина и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, составленную вместе в фармацевтической композиции в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и инструкции по его применению для лечения синуклеинопатии у нуждающегося в этом пациента.

В другом варианте осуществления набор по настоящему изобретению представляет собой набор, включающий фармацевтическую композицию (а), содержащую статин, и фармацевтическую композицию (b), содержащую 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин; и инструкции по его применению для лечения синуклеинопатии у нуждающегося в этом пациента.

Примеры

Пример 1

Фазу I-II клинического исследования проводили на больных паркинсонизмом, получавших пероральные дозы прамипексола или розувастатина, по отдельности или в комбинации.

Цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что прамипексол и розувастатин при совместном введении в стандартных терапевтических дозах могут безопасно нормализовать концентрации видов синуклеина в экзосомах периферической крови.

Для участия в исследовании у мужчин или женщин (в возрасте от 40 до 89 лет) должен быть поставлен диагноз болезни Паркинсона или связанного с ним синуклеинопатического расстройства. Все участники подписали форму информированного согласия, в которой указывалось, что они понимают цель и процедуры, необходимые для исследования, и что они желают участвовать в исследовании и соблюдать все процедуры и ограничения исследования. Ключевыми критериями исключения субъекта при приеме в исследование были следующие:

1. Любое клинически значимое острое или хроническое заболевание, которое может повлиять на безопасность пациентов во время испытания, подвергнуть их чрезмерному риску или повлиять на цели исследования.
2. История или наличие желудочно-кишечных, печеночных или почечных заболеваний или других состояний, которые, как известно, влияют на абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение исследуемых лекарств.
3. История злоупотребления психоактивными веществами, известная наркомания или положительный тест на наркотики или алкоголь.
4. История лекарственной или другой значительной аллергии.
5. Чрезмерное ежедневное потребление напитков, содержащих ксантины (т.е. > 500 мг кофеина в сутки).
6. Госпитализация или прием исследуемого препарата в течение 30 дней с момента поступления в исследование.

После базовых клинических и лабораторных оценок выразившие согласие лица, отвечающие критериям присоединения, сначала были рандомизированы для лечения титром прамипексола до максимальной переносимой дозы (МПД) или до максимальной дозы 5 мг/сутки, в зависимости от того, что из них достигалось первым. Затем пациентов держали на прамипексоле с МПД или 5 мг/сутки в течение 2-4 недель. В конце поддерживающего периода собирали венозную кровь для анализов на наличие синуклеина

и лекарств, и пациентов рандомизировали для лечения розувастатином (начиная с 20 мг/сутки) в течение примерно 2 недель. В случае переносимости 20 мг/сутки дозу розувастатина повышали до 40 мг/сутки (максимальная рекомендуемая доза) или добавляли плацебо для лечения прамипексолом. Пациенты стабильно получали лечение прамипексолом и розувастатином (или плацебо) в течение 6-12 недель. В конце периода комбинированного лечения собирали венозную кровь для анализа на наличие синуклеина и лекарств. Дозы обоих препаратов были затем ограничены в соответствии с текущими рекомендациями, и пациенты были возвращены к режиму предварительной госпитализации в ожидании выхода из исследования.

На протяжении всего испытания контролировали переносимость лекарств с помощью стандартных клинических и лабораторных испытаний. Еженедельные телефонные интервью обычно проводились с теми, кто не планировал посещение клиники. Окончательная проверка безопасности была проведена примерно через месяц после отмены всех исследуемых препаратов.

Кроме того, во время исследования была собрана венозная кровь для анализа на наличие синуклеина и лекарств.

Результаты неожиданно показали, что пероральное применение комбинации прамипексола и розувастатина ассоциировалось с тенденцией к нормализации характерных изменений концентраций синуклеина и аналогов синуклеина в экзосомах, взятых из образцов периферической венозной крови пациентов, которые безопасно переносили свои схемы лечения.

В заключение следует отметить, что совместное применение стандартных утвержденных доз прамипексола и розувастатина дало явное свидетельство индуцированной комбинацией лекарственных средств тенденции к нормализации процессинга синуклеина, являющейся показателем снижения образования токсичных компонентов в центральной нервной системе, ассоциированной с нейропротективной эффективностью, которая клинически выгодна пациентам, страдающим болезнью Паркинсона или связанной с ней синуклеинопатией.

Ссылки

- Bar-On et al. 2008: Bar-On P, Crews L, Koob AO, Mizuno H, Adame A, Spencer B, Masliah E; “*Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease*”; J Neurochem. 2008 Jun;105(5):1656-67.
- Butterfield DA et al. 2011: Butterfield DA, Barone E, Mancuso C; “*Cholesterol-Independent Neuroprotective And Neurotoxic Activities Of Statins: Perspectives For Statin Use In Alzheimer Disease And Other Age-Related Neurodegenerative Disorders*”; Pharmacol Res

2011 Sep; 64(3): 180–186.

- Corrigan et al. 2000: Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL; Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans D; “*Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression*”; *Depress Anxiety*. 2000;11(2):58-65.

- Kang SY et al. 2017: Kang SY, Lee SB, Kim HJ, Kim HT, Yang HO, Jang W; “*Autophagic modulation by rosuvastatin prevents rotenone-induced neurotoxicity in an in vitro model of Parkinson's disease*”; *Neurosci Lett*. 2017 Mar 6;642:20-26).

- Kim et al. 2004: Kim S, Seo JH, Suh YH, “*Alpha-synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease*”; *Parkinsonism Relat. Disord*. 2004 May; 10 Suppl. 1: S9-13.

- Koob AO et al. 2010: Koob AO, Ubhi K, Paulsson JF, Kelly J, Rockenstein E, Mante M, Adame A, Masliah E; “*Lovastatin ameliorates alpha-synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of alpha-synucleinopathies*”; *Exp Neurol*. 2010 Feb;221(2):267-74.

- Luo et al. 2016: Luo HT, Zhang JP, Miao F; “*Effects of pramipexole treatment on the α -synuclein content in serum exosomes of Parkinson's disease patients*”; *Exp Ther Med*. 2016 Sep;12(3):1373-1376.

- Marques and Outeiro 2012: Marques O, Outeiro TF; “*Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death*”; *Cell Death Dis*. 2012 Jul 19;3:e350. doi: 10.1038/cddis.2012.94.

- Orr JD 2008: Orr J; “*Statins in the spectrum of neurologic disease*” *Curr Atheroscler Rep*. 2008 Feb;10(1):11-8.

- Saedi Saravi SS et al. 2017: Saeedi Saravi SS, SaeediSaravi SS, Khoshbin K, Dehpour AR; “*Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: Approach to mevalonate pathway and protective role of statins*”; *Biomed Pharmacother*. 2017 Apr 15;90:724-730.

- Schneider CS and Mierau J, 1987: Schneider CS, Mierau J “*Dopamine autoreceptor agonists: resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine*”. *J. Med Chem*. 1987 Mar;30(3):494-8.

- Shapira et al. 2013: Schapira AH, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, Massey DH, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Marek K. “*Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial*”; *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):747-55).

- Shi et al. 2014: Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Ginghina C, Li Y,

Aro P, Dator R, He C, Hipp MJ, Zabetian CP, Peskind ER, Hu SC, Quinn JF, Galasko DR, Banks WA, Zhang J; “*Plasma exosomal α -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease*”; *Acta Neuropathol.* 2014 Nov;128(5):639-50. doi: 10.1007/s00401-014-1314-y. Epub 2014 Jul 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в указанном лечении, включающий применение у указанного пациента статина в комбинации с 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амином или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

2. Способ по п.1, в котором указанный статин применяют у указанного пациента в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют у указанного пациента в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, включая суточную дозу (S)-энантиомера, эквивалентную от 0,375 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

3. Способ по п.1, в котором

указанный статин выбран из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 5 мг до 80 мг свободной кислоты аторвастатина; флувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 10 мг до 80 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина, применяемого в суточной дозе от 5 мг до 80 мг; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, применяемых в суточной дозе, эквивалентной от 0,5 мг до 4 мг свободной кислоты питавастатина; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, применяемых в суточной дозе от 2,5 мг до 60 мг; симвастатина, применяемого в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольваты, применяемых в суточной дозе от 2,5 мг до 40 мг; и

указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в суточной дозе, эквивалентной диапазону, выбранному из группы, состоящей из от 0,375 мг до 20 мг, от 0,375 мг до 15 мг, от 0,375 мг до 12 мг, от 0,375 мг до 10 мг, от 0,375 мг до 7,5 мг, от 0,375 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг или от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

4. Способ по п.1, в котором

указанный статин применяют у указанного пациента в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 5 мг до 80 мг свободной кислоты аторвастатина; флувастатина и его фармацевтически приемлемых

солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 10 мг до 80 мг свободной кислоты флувастатина; ловастатина в количестве на единичную дозу от 5 мг до 80 мг; питавастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 0,5 мг до 4 мг свободной кислоты питавастатина; правастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 60 мг правастатина натрия; симвастатина в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг; и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном от 2,5 мг до 40 мг розувастатина кальция,

в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем; и

указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин применяют у указанного пациента в фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин, выбранный из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в количестве на единичную дозу, эквивалентном диапазону, выбранному из группы, состоящей из от 0,125 мг до 20 мг, от 0,125 мг до 15 мг, от 0,125 мг до 12 мг, от 0,125 мг до 10 мг, от 0,125 мг до 7,5 мг, от 0,125 мг до 6 мг, от 1,6 мг до 6 мг, от 1,625 мг до 6 мг и от 3 мг до 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем.

5. Способ по п.4, в котором указанный статин представляет собой розувастатин кальция в количестве на единичную дозу от 2,5 мг до 40 мг.

6. Способ по п.1, в котором указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин одновременно применяют у указанного пациента в комбинации с фиксированной дозой, в единичной дозированной форме, где указанный статин и указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват смешивают в указанной единичной дозированной форме и в сочетании с фармацевтическим носителем или наполнителем.

7. Способ по п.6, в котором в указанной единичной дозированной форме указанный статин выбран из группы, состоящей из аторвастатина кальция тригидрата в количестве от 5 мг до 80 мг, флувастатина натрия в количестве от 10 мг до 80 мг; ловастатина в количестве от 10 мг до 40 мг; питавастатина кальция в количестве от 0,5 мг до 4 мг; правастатина натрия в количестве от 5 мг до 80 мг; симвастатина в количестве от 2,5 мг до 80 мг; и розувастатина кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для немедленного

высвобождения; и

указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин выбран из группы, состоящей из прамипексола и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в количестве, эквивалентном от 1,5 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата в смеси с фармацевтическим носителем или наполнителем для пролонгированного высвобождения.

8. Способ по п.7, в котором в указанной единичной дозированной форме указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты представляют собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве от 1,5 мг до 6 мг.

9. Способ по п.7, в котором в указанной единичной дозированной форме указанный статин представляет собой розувастатин кальция в количестве от 2,5 мг до 40 мг, а указанный прамипексол или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты представляют собой прамипексола дигидрохлорида моногидрат в количестве от 1,5 мг до 20 мг.

10. Способ по п.9, в котором в указанной единичной дозированной форме указанный прамипексола дигидрохлорида моногидрат находится в количестве от 1,5 мг до 6 мг.

11. Способ по п.1, в котором указанная синуклеинопатия выбрана из группы, состоящей из болезни Паркинсона, деменции телец Леви, деменции с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, варианта с болезнью Альцгеймера с тельцами Леви, множественной системной атрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, и паркинсонических расстройств, связанных с мутациями глюкоцереброзидазы (GBA).

12. Фармацевтическая комбинация, включающая статин и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

13. Фармацевтическая композиция, включающая статин и 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

14. Композиция по п.14, дополнительно включающая фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

15. Набор, содержащий фармацевтическую комбинацию по п.12 или фармацевтическую композицию по п.13 и инструкции для лечения синуклеинопатии у пациента, нуждающегося в этом.

16. Фармацевтическая комбинация по п.12 или фармацевтическая композиция по

п.13, где указанный статин присутствует в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 3000 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

17. Фармацевтическая комбинация по п.12 или фармацевтическая композиция по п.14, где указанный статин присутствует в суточной дозе от 0,5 мг до 80 мг, а указанный 6-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой (S)-энантиомер, присутствующий в суточной дозе, эквивалентной от 0,375 мг до 20 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата.