

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038489**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)

(21) Номер заявки
201500293

(22) Дата подачи заявки
2013.09.05

(54) **АНТИХОЛИНЭРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБЫ**

(31) **61/696,978; 61/697,039; 61/697,069;
61/697,021**

(56) US-A1-20110021503
US-A1-20110201597
US-A1-20070093519
WO-A1-2011125763
US-A1-20070099988

(32) **2012.09.05**

(33) **US**

(43) **2015.07.30**

(86) **PCT/US2013/058172**

(87) **WO 2014/039627 2014.03.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЧЕЙС ФАМАСЬЮТИКАЛЗ
КОРПОРЕЙШН (US)**

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

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение касается фармацевтической композиции для индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которая составлена в виде препарата для немедленного высвобождения. Предлагаемая композиция содержит от 10 до 80 мг солифенацин сукцината и от 25 до 70 мг донепезил гидрохлорида в смеси с фармацевтическим носителем. Изобретение также относится к применению комбинации ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), состоящего из донепезил гидрохлорида в суточной дозе от 25 до 151 мг, и неселективного периферического антихолинэргического средства (нсПАХС), состоящего из солифенацин сукцината в суточной дозе от 10 до 80 мг, для индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера.

B1

038489

038489

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей (а) высокую дозировку неселективного периферического антихолинергического средства (нсПАХС), выбранного из группы, состоящей из пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей, тропия и его фармацевтически приемлемых солей, гликопирролия и его фармацевтически приемлемых солей и солифенадина и его фармацевтически приемлемых солей; (b) неантихолинергическое противорвотное средство (наПРС) в смеси с фармацевтическим носителем и (с) высокую дозировку ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Описанная композиция может применяться для безопасного повышения концентрации ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в крови человека, которому вводят указанный ИАХЭ, таким образом достигая нейропротективных концентраций ИАХЭ.

В настоящем изобретении описана указанная выше фармацевтическая композиция, применяемая для безопасного повышения концентрации ИАХЭ в плазме крови человека, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, при лечении указанного пациента указанным ИАХЭ, таким образом индуцируя нейропротективное действие. В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая дозировку нсПАХС в 2-8 раз выше дозировки, применяемой в антихолинергической терапии, в смеси с фармацевтическим носителем. Указанная композиция может применяться для индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией у пациента, которому вводят дозировку ИАХЭ в 2,5-7 раз выше максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

Настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей дозировку нсПАХС, составляющую от 100 до 800% дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинергической терапии, в смеси с фармацевтическим носителем, для применения с целью увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека. В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая (а) высокую дозировку неселективного периферического антихолинергического средства (нсПАХС), выбранного из группы, состоящей из солифенадина и его фармацевтически приемлемых солей; (b) неантихолинергическое противорвотное средство (наПРС); в смеси с фармацевтическим носителем. Указанная композиция может применяться для безопасного повышения концентрации ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в крови человека, которому вводят указанный ИАХЭ, таким образом обеспечивая нейропротективное действие.

Настоящее изобретение также касается описанной выше фармацевтической композиции, применяемой для безопасного повышения концентрации ИАХЭ в крови человека, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, при лечении указанного пациента указанным ИАХЭ, таким образом достигая нейропротективных концентраций ИАХЭ.

Настоящее изобретение касается способа безопасного повышения концентрации ИАХЭ в крови человека путем введения указанному пациенту описанной выше композиции в комбинации со сверхвысокой дозировкой указанного ИАХЭ, при этом указанный пациент может являться пациентом, страдающим деменцией по типу болезни Альцгеймера.

В настоящем изобретении описан также способ индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, для осуществления таким образом борьбы с нейродегенерацией и замедления развития болезни путем введения указанному пациенту дозы неселективного, периферического антихолинергического средства (нсПАХС), которая более чем в два раза превышает дозировку указанного нсПАХС, применяемую в антихолинергической терапии, в комбинации со сверхвысокой дозировкой ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), где указанная сверхвысокая дозировка в 2,5-7 раз превышает максимальную рекомендованную дозировку указанного ИАХЭ.

Настоящее изобретение также касается способа повышения концентрации ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в крови человека путем введения указанному пациенту сверхвысокой дозировки указанного ИАХЭ, которая в 2,5-7 раз превышает его максимальную рекомендованную дозировку, в комбинации с дозировкой неселективного, периферического антихолинергического средства (нсПАХС), составляющей от 100 до 800% дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинергической терапии, при этом указанный пациент может являться пациентом, страдающим деменцией по типу болезни Альцгеймера.

В настоящем изобретении описан также способ безопасного повышения концентрации ИАХЭ в крови человека путем введения указанному пациенту описанной выше композиции в комбинации со сверхвысокой дозировкой указанного ИАХЭ, при этом указанный пациент может являться пациентом, страдающим деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Определения.

"АХЭ" - ацетилхолинэстераза,

"ИАХЭ" - ингибитор(ы) ацетилхолинэстеразы,

"нсПАХС" - неселективное, периферическое антихолинергическое средство(средства),

"наПРС" - неантихолинергическое противорвотное средство(средства),

"неселективный" - относится к нсПАХС, применим к антихолинергическим средствам, проявляющим ингибирующее действие в отношении широкого ряда различных подтипов мускариновых М-рецепторов, а именно М1-М5 рецепторов, согласно современной классификации,

"периферический" - относится к нсПАХС, применим к антихолинергическим средствам, которые практически неспособны (имеют ограниченные возможности) проникать в центральную нервную систему после системного введения, поэтому не влияют на функцию мозга в клинически заметной степени. Данные лекарственные средства могут включать четвертичные и третичные аммониевые антихолинергические средства, в особенности имеющие низкую растворимость в липидах,

"МПД" - максимальная переносимая доза, т.е. наивысшая доза лекарственного средства или препарата, которая не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Максимальная переносимая дозировка определяется в ходе клинических испытаний путем тестирования увеличивающихся дозировок на различных группах людей до момента обнаружения наивысшей дозировки с приемлемыми побочными эффектами (NCI Drug Dictionary),

"сверхвысокая дозировка ИАХЭ" - дозировка ИАХЭ, вводимая человеку, которая по меньшей мере в 2,5 раза превышает МПД или максимальную рекомендованную дозировку для указанного человека,

"антихолинергическая терапия" - лечение антихолинергическим средством спазмов в желудочно-кишечном тракте, тошноты, позывов на рвоту, рвоты, диареи, спазмов мочевого пузыря, недержание мочи, гиперактивности мочевого пузыря, астмы, укачивания, мышечных спазмов и нарушения сокращений гладкой мускулатуры или лечение антихолинергическим средством побочных эффектов, вызываемых ИАХЭ, включая (но не ограничиваясь только ими) спазмы в желудочно-кишечном тракте, тошноту, позывы на рвоту, рвоту, диарею, спазмы мочевого пузыря, недержание мочи, гиперактивность мочевого пузыря, астму, укачивание, мышечные спазмы и нарушение сокращений гладкой мускулатуры,

"ЦНС" - центральная нервная система,

"СМЖ" - спинномозговая жидкость,

"ПНС" - периферическая нервная система,

"НВ" - немедленное высвобождение действующего вещества из композиции,

"ЗВ" - замедленное высвобождение (или пролонгированное высвобождение) действующего вещества из композиции при любом способе введения.

Предшествующий уровень техники

Пониженный уровень нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин, наблюдается при деменции по типу болезни Альцгеймера. В частности, полагают, что дефицит опосредуемой ацетилхолином проводимости вносит свой вклад в когнитивные и нейроповеденческие нарушения, связанные с этим заболеванием. Соответственно, лекарственные средства, способные усиливать холинэргическую проводимость в ЦНС, являются опорой современной терапии.

ИАХЭ в настоящее время не только являются частью стандартного лечения пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, но также широко используются вне зарегистрированных показаний при различных хронических прогрессирующих нарушениях когнитивной функции. Общим механизмом действия ИАХЭ является усиление опосредуемой ацетилхолином нейрорелевантности. Они все работают в ЦНС человека на повышение и пролонгирование доступности ацетилхолина посредством подавления разрушающего его фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Четыре ИАХЭ были одобрены Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами для лечения деменции вследствие болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона: такрин, донепезил [Aricept®], ривастигмин [Exelon®] и галантамин [Razadyne®]. ИАХЭ доступны в виде различных препаратов, включая формы с немедленным высвобождением, такие как таблетки, капсулы и растворы, а также быстро растворяющиеся и формы с замедленным высвобождением для перорального введения, а также формы для парентерального (например, чрезкожного) введения.

В частности, такрин выпускается в капсулах, содержащих 10, 20, 30, 40 мг/капсула и применяется в рекомендованных суточных дозировках от 40 до 160 мг (разделенных на 4 дозы); донепезил выпускается в виде гидрохлорида, в форме распадающихся во рту таблеток или таблеток для проглатывания, содержащих 5 или 10 мг/таблетка, принимаемых один раз в день, и применяется в рекомендованных суточных дозировках от 5 до 10 мг, и в дозированной форме, содержащей 23 мг донепезила HCl в таблетке матриксного типа, принимаемой один раз в день; ривастигмин выпускается в капсулах, содержащих гидро-тартрат в количестве, соответствующем 1,5, 3, 4,5 и 6 мг свободного основания ривастигмина, в форме раствора для перорального приема, содержащего тартрат в количестве, соответствующем 2 мг свободного основания ривастигмина, и в форме чрезкожного пластыря, высвобождающего ривастигмин со скоростью 4,6 мг/24 ч или 9,5 мг/24 ч, при этом рекомендованная суточная дозировка НВ-форм составляет от 6 до 12 мг, при разделении на 2 дозы, и максимальная исследованная дозировка для пластыря составляет 13,3 мг/24 ч, а максимальная рекомендованная дозировка для пластыря составляет 18 мг/24 ч; и галантамин доступен в форме капсул с замедленным высвобождением по 8, 16 и 24 мг, содержащих 10,253, 20,506 и 30,758 мг, соответственно, галантамина гидробромида, или в форме таблеток для немедленного высвобождения, содержащих 5,126, 10,253 и 15,379 мг галантамина гидробромида, соответствующих 4, 8 и 12 мг свободного основания галантамина, и в виде 4 мг/мл раствора для перорального введения, рекомендованная суточная дозировка которого составляет от 16 до 32 мг, в США максимальная рекомендованная суточная дозировка снижена до 24 мг при разделении на 2 дозы.

Краткие обзоры эффективности ИАХЭ ривастигмина, донепезила и галантамина при лечении деменции под авторством Angelescu и соавторов были опубликованы в *MMW-Fortschr. Med. Sonderheit*, 2007, 149, 76-78 ("Angelescu 2007") и в *Cochrane Database Syst Review*, 2006, Jan 25(1): CD005593 ("Birks, 2006").

Другие ИАХЭ, в частности аналоги такрина, такие как ипидакрин; фенсерин и их аналоги; икопезил и занапезил, находятся в процессе изучения. Например, фенсерин вводили в виде НВ-таблеток по 15 мг и изучали в суточной дозировке 30 мг.

ИАХЭ варьируются по своему фармакологическому профилю и сродству к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе. Донепезил и галантамин в 1000 и 50 раз, соответственно, более селективны к ацетилхолинэстеразе, чем к бутирилхолинэстеразе, в то время как ривастигмин ингибирует оба фермента с близким сродством (Thomsen et al., *Life Scie.* 1990, 46, 1553-58), а некоторые аналоги фенсерина более селективны к бутирилхолинэстеразе (см., например, Qian-sheng Yu et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40(18), 2895-2898 и US 6683105).

Тщательно проведенные клинические испытания донепезила (Rogers et al., *Neurology* 1998, 50, 136-45; Winblad et al. *Neurology.* 2001 Aug 14; 57(3):489-95), ривастигмина (Rosier et al., *Brit. Med. J.* 1999, 318, 633-38; Farlow et al. *Eur. Neurol.*, 2000, 44, 236-41) и галантамина (Raskind et al., *Neurology*, 2000, 54, 2261-68; Tariot et al., *Neurology*, 2000, 54, 2269-76) на пациентах с деменцией по типу болезни Альцгеймера показали небольшой, но статистически значимый положительный эффект в отношении когнитивных и общих показателей, релевантных при деменции. Сила эффекта в важных клинических исследованиях составляла порядка 2,8 баллов улучшения по 70-балльной когнитивной подшкале шкалы оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) или 1-1,5 баллов улучшения по 30-балльной краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) в сравнении с плацебо на протяжении шести месяцев. Различия в общих оценках по 7-балльной шкале оценки изменений клиницистом на основе опроса (CIBIC) составляли порядка 0,3-0,5 балла у пациентов, получавших ИАХЭ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эффективность была примерно равной для трех широко применяемых ИАХЭ. Также считается, что ИАХЭ оказывает положительный эффект на поведенческие и нейропсихиатрические симптомы у пациентов с деменцией по типу болезни Альцгеймера. Кроме того, ривастигмин давали в открытом исследовании пациентам с болезнью Паркинсона в начальной дозе 1,5 мг два раза в день и повышали дозировку через 4 недели до 3 мг два раза в день, через 8 недель до 4,5 мг два раза в день и через 12 недель до максимальной дозы 6 мг два раза в день, стараясь сохранять постоянной дозировку ривастигмина в максимально переносимой дозе между 12-й и 26-й неделями испытания. Согласно утверждению авторов, ривастигмин может положительно влиять на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией, не ухудшая моторные функции (Giladi et al., *Acta Neurol Scand* 2003, 108, 368-373).

Однако, к сожалению, ни одно из существующих в настоящее время лекарственных средств не обеспечивает более чем всего лишь умеренные клинические преимущества для пациентов, страдающих от любого из перечисленных видов деменции, даже когда данные лекарственные средства вводят в максимальных безопасных и переносимых дозировках. Это первая проблема, ограничивающая успех современной ИАХЭ-терапии деменции по типу болезни Альцгеймера.

Вторая проблема, ограничивающая успех современной ИАХЭ-терапии деменции по типу болезни Альцгеймера, состоит в том, что даже в рекомендованных дозировках все перечисленные лекарственные средства имеют ограничивающие дозировку побочные эффекты, главным образом, вследствие сверхстимуляции периферических холинэргических рецепторов мускаринового типа. В результате наблюдаются проявления и симптомы нежелательного нарушения работы желудочно-кишечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей и других систем. Эти побочные эффекты обычно включают в случае упомянутых выше ИАХЭ такрина, донепезила, ривастигмина и галантамина анорексию, тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, потерю веса; усиленную секрецию в бронхах, одышку, бронхостеноз и спазмы в бронхах; брадикардию, суправентрикулярные нарушения сердечной проводимости, расширение сосудов, гипотензию, головокружение и обморок; спазмы мочевого пузыря, повышенную частоту мочеиспускания и недержание; гиперемию и повышенное потоотделение; утомляемость, головную боль, слезотечение, сужение зрачков и ухудшение бинокулярного зрения (Physicians' Desk Reference 2008, Thomson PDR, Montvale, NJ).

Побочные эффекты, сопровождающие применение ИАХЭ, в первую очередь, отражают избыточную стимуляцию периферических холинэргических рецепторов, в особенности рецепторов мускаринового типа (mAChR). В настоящее время идентифицированы пять подтипов мускариновых рецепторов, от M1 до M5. Продолжающиеся исследования начинают формировать карту распределения и физиологической роли этих рецепторов, а также определяют сродство к ним различных лекарственных средств. Например, M1 рецепторы обнаружены в симпатических постганглионарных нейронах (автономные ганглии), в тканях желудка и мышечно-кишечном сплетении; они участвуют в секреции слюнных желез и желудочно-кишечного тракта. M2 рецепторы присутствуют в сердечной и гладкой мускулатуре и участвуют в регулировании сократительной способности атриальной сердечной мышцы и скорости проведения импульса предсердно-желудочкового узла и, как следствие, в регулировании частоты сердцебиения.

M2 рецепторы присутствуют в гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта, а также в гладкомышечных клетках детрузора и других структурах в стенках мочевого пузыря. M3 рецепторы являются доминирующим подтипом мускариновых рецепторов, участвующим в сокращении дна желудка, мочевого пузыря и трахеи. Они также экспрессированы на glanduloцитах, включая желудочные париетальные клетки, и в гладкой мускулатуре сосудов, а также в гладкой мускулатуре детрузора и других структурах в стенках мочевого пузыря. M3 рецепторы участвуют в работе желез внутренней секреции, сокращениях гладких мышц, задействованы в рвоте, приеме пищи и наборе веса.

Известно также, что степень подавления ингибиторами АХЭ активности фермента (ацетилхолинэстеразы, АХЭ) в ЦНС можно определить по оценке активности АХЭ и концентрации соответствующих белков в спинномозговой жидкости, а также с использованием технологии сканирования мозга. Сообщалось, что рекомендованные максимальные дозировки перечисленных лекарственных средств в типичном случае обеспечивают всего около 35% ингибирования АХЭ (без параллельного роста концентрации АХЭ белка) в ЦНС пациентов с болезнью Альцгеймера (Brannan S. et al. ACNP 46th Annual Meeting, Program No. 4. Boca Raton FL, December 10, 2007 - "Brannan 2007"; Farlow M. et al. AAN Poster 2008; Davidsson P. et al. *Neurosci Lett* 2001; 300:157-60; Amici S. et al. *Mech Ageing Dev* 2001; 122:2057-62), и что ингибирование активности АХЭ и когнитивные улучшения значимо коррелируют (Giacobini et al. *J. Neural. Transm.* 2002 Jul; 109(7-8): 1053-65; Darreh-Shori T. et al., *J. Neural. Trans* 2006; 113: 1791-801), и что обычно необходимо достичь максимальной степени блокировки фермента для достижения максимального функционального эффекта (Jann et al., *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(10): 719-39-"Jann 2002").

С другой стороны, удвоение дозировки ривастигмина, которое стало практически достижимым в клинических условиях, когда введение ИАХЭ посредством таблеток с немедленным высвобождением было заменено на кожные пластыри, которые ослабляют побочные эффекты благодаря сглаживанию пиков концентрации в крови, значительно повышает процент когнитивных улучшений у пациентов с болезнью Альцгеймера, не усиливая побочные эффекты. Сходным образом, 23-мг дозировка донепезила в составе таблеток матриксного типа, которые смягчают острый рост пиковой концентрации лекарственного средства после приема один раз в день и облегчают переносимое введение 23-мг дозы, дает значительно большее когнитивное улучшение у пациентов с болезнью Альцгеймера, чем более ранний препарат немедленного высвобождения с дозировкой 10 мг (Farlow et al., 2010).

Точные причины рвоты и сопутствующих желудочно-кишечных симптомов, так часто возникающих при ИАХЭ-терапии, не были установлены. Предположительно они отражают гиперстимуляцию холинэргических рецепторов, сопровождающую введение ИАХЭ. Рвота координируется в центре, находящемся в основании мозга. Центр рвоты обменивается информацией с расположенной рядом триггерной зоной, стимуляция которой может приводить к таким жалобам на дискомфорт желудочно-кишечного тракта, как анорексия, тошнота и рвота.

Ограничивая дозировку, побочные эффекты также ограничивают эффективность ИАХЭ-терапии. Исследования нарушения когнитивной функции человека на животных моделях показывает прямую корреляцию дозировки и ответа между степенью ингибирования ацетилхолинэстеразы и степенью когнитивных улучшений (Bennett V.M. et al., *Neuropsychopharmacology.* 2007 Mar; 32(3):505-513). Сходные выводы были сделаны в отношении влияния ИАХЭ на когнитивные и поведенческие симптомы у пациентов с болезнью Альцгеймера (Jann 2002; Winblad B., Cummings J., Andreasen N., Grossberg G., Onofrij M., Sadowsky C., Zechner S., Nagel J., Lane R. *Int. J. Geriatr Psychiatry.* 2007 May; 22(5):456-67).

Как описано выше, использование ИАХЭ для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера в комбинации с нсПАХС, который смягчает периферические холинэргические побочные эффекты ИАХЭ, или в комбинации с наПРС, который уменьшает тошноту и рвоту, вызванную применением ИАХЭ, не позволяет реализовать все потенциальные преимущества данного подхода к терапии. Хотя потенциально можно уменьшить побочные эффекты и тем самым сделать возможным использование более высоких и поэтому более эффективных дозировок ИАХЭ, простое параллельное применение противорвотных средств, таких как домперидон и другие, или антихолинэргических средств, таких как пропантелин, оксibuтинин, толтеродин и других, не позволяет реализовать максимум терапевтических преимуществ ИАХЭ в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера. Дальнейшее развитие данной концепции подтверждает намного большие преимущества для пациентов, страдающих указанным заболеванием.

Прогресс в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера достигается посредством комбинированной терапии, сочетающей нсПАХС, при дозировке от 20 до 200% от современных суточных дозировок, с ИАХЭ в дозировке до 4-кратной максимальной переносимой дозировки указанного ИАХЭ при введении отдельно, как описано в WO 2009/120277. При таком лечении достигается более сильное ингибирование ацетилхолинэстеразы в ЦНС и наблюдается более заметное облегчение симптомов деменции по типу болезни Альцгеймера, при одновременном уменьшении побочных эффектов.

Сходным образом в WO 2011/034568 описано улучшение в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, которое достигается комбинированной терапией с применением связки неантихолинэргического и противорвотного средства, при дозе от 50 до 300% применяющихся НВ суточных дозировок, с ИАХЭ, в дозировке до 3-кратных рекомендованных дозировок указанного ИАХЭ при индивидуальном введении.

Несмотря на реальный прогресс, достигнутый с помощью лечения пациентов с болезнью Альцгеймера дозировками нПАХС до 200% от применяющихся в настоящее время дозировок в НВ- или ЗВ-формах, или до 300% от применяющихся в настоящее время дозировок наПРС в НВ-формах, совместно с ИАХЭ, имеется потребность в дальнейшем усилении ингибирования АХЭ в ЦНС пациентов.

Доклинические исследования дают существенные доказательства того, что ИАХЭ могут влиять на базовые процессы, протекающие в патогенезе болезни Альцгеймера, давая основания полагать, что указанные лекарственные средства у человека могут и модифицировать заболевание, и оказывать нейропротективное действие. Доказательство выглядит наиболее обоснованным в случае донепезила (обзор Jacobson and Sabbagh, 2008). Также в исследованиях на пациентах с болезнью Альцгеймера есть свидетельства того, что подобное лечение может замедлить развитие заболевания. Например, имеется отчет Roundtree et al., (2009) о 20-летнем ретроспективном исследовании, проведенном в Академическом центре на 641 пациенте с болезнью Альцгеймера. В линейной модели усиленное применение лекарств от деменции существенным образом коррелировало с меньшей скоростью угасания, замеренные по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE; $p < 0,0001$), ADAS-Cog ($p < 0,01$), шкале оценки физической возможности к самообслуживанию (PMS; $p < 0,05$), шкале оценки способности к самообслуживанию (IADL; $p < 0,0001$) и нейропсихологическому тесту и клинической рейтинговой шкале деменции (CDR-SB; $p < 0,001$). Сила эффекта лечения, однако, была небольшой. Скорость изменения средних баллов показала, что состояние пациентов, подвергавшихся лечению, меньше ухудшалось по указанным рейтинговым шкалам: 1 балл/год по MMSE, 0,4 балла/год по PMS, 1,4 балла/год по IADL и 0,6 балла/год по CDR-SB. Несмотря на клиническую и статистическую значимость, перечисленные эффекты от лечения оставались скромными (Shanks et al., Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Curr Med Res Opin*, 2009,25: 2439-46).

Исследования на животных моделях болезни Альцгеймера показали зависимость доза-эффект для нейропротективного действия и дали основания полагать, что применяемые в настоящее время для пациентов дозировки могут быть слишком низкими для модификации заболевания (т.е. замедления развития болезни). Например, в исследовании Dong et al. (Hongxin Dong, Carla M. Yuede, Carolyn A. Coughlan, Keely M. Murphy, and John G. Csernansky. Effects of donepezil on Amyloid- β and Synapse Density in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease *Brain Res*. 2009 December 15; 1303: 169-178) был исследован возможный нейропротективный эффект донепезила на трансгенной мышинной модели болезни Альцгеймера, Tg2576 мышинной модели болезни Альцгеймера. В данной модели сверхэкспрессируется белок-предшественник амилоида человека (hAPP), и она является одной из наиболее хорошо охарактеризованных мышинных моделей болезни Альцгеймера. В этой модели в возрасте примерно 9 месяцев наблюдается отложение β -амилоида в корковой и лимбической зонах головного мозга и наблюдаются проявления клеточного воспаления и расстройства проявлений (обзор Dong et al., 2009). В предыдущем исследовании Dong et al. (Hongxin Dong, Cynthia A. Csernansky, Maureen V. Martin, Amy Bertchume, Dana Vallera, and John G. Csernansky. Acetylcholinesterase inhibitors ameliorate behavioral deficits in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 August; 181(1): 145-152) было показано, что донепезил (0,1, 0,3 и 1,0 мг/кг в течение 6 недель) улучшает обучаемость и работу памяти у мышей Tg2576, но не влияет на отложение β -амилоида. В "исследовании нейропротективного действия" (Dong et al., 2009), более высокие дозировки донепезила (0, 1, 2 и 4 мг/кг/день) вводили хронически в питьевой воде мышам Tg2576, начиная с 3 месяцев и заканчивая возрастом 9 месяцев, когда отложения β -амилоида и поведенческие дефициты обычно становятся отчетливыми. После долговременного введения донепезила замеряли концентрации β -амилоида, синаптического протеина (синаптофизин) и плотность синапсов в гиппокампе. Результаты показали, что введение 4 мг/кг/день донепезила в сравнении с контрольным образцом значительно снизило в головном мозге количество растворимого β -амилоида 1-40 и 1-42, число и размер бляшек β -амилоида. Кроме того, донепезил в дозировке 4 мг/кг значительно увеличил синаптическую плотность в молекулярном слое зубчатой извилины мышей Tg2576. Более низкие дозировки донепезила (1 и 2 мг/кг) были неэффективны по указанным параметрам. Обобщенные результаты данного исследования показывают, что дозировка донепезила 4 мг/кг/день оказывает нейропротективное действие в мышинной модели болезни Альцгеймера, но более низкие дозировки неэффективны. Таким образом, у пациентов с болезнью Альцгеймера введение дозировок, превышающих одобренные в настоящее время дозировки донепезила, должны оказывать нейропротективное действие и замедлять развитие болезни. Аналогичное дозозависимое нейропротективное действие наблюдалось также для ривастигмина и других ИАХЭ (Shanks et al. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Curr Med Res Opin* 2009, Oct; 25 (10): 2439-46).

Таким образом, при дальнейшем увеличении безопасных и переносимых дозировок ИАХЭ можно использовать их усиленное фармакологическое действие не только в отношении паллиативного эффекта, но также и в отношении нейропротективного действия, замедляя тем самым развитие деменции.

Однако, как уже описано выше, даже при использовании метода, описанного в WO 2009/120277 или WO 2011/034568, в настоящее время невозможно увеличить более чем в 4 раза вводимые пациентам терапевтические дозировки ИАХЭ без возникновения описанных выше непереносимых холинэргических

или эметических побочных эффектов какой бы то ни было природы.

В частности, увеличение дозировок ИАХЭ при одновременном подавлении периферических холинэргических побочных эффектов, включая рвоту, не может полностью подавить рвоту, вызванную сверхвысокими дозировками ИАХЭ, и в любом случае необходимо добавлять противорвотное средство к ИАХЭ. Как следствие, если повышаются дозировки ИАХЭ, пациенту необходимо принимать либо тройную комбинацию нсПАХС/ИАХЭ/наПРС, либо фиксированную комбинацию нсПАХС/ИАХЭ и противорвотное средство. В этих условиях, с одной стороны, сложно подобрать дозировки ИАХЭ, работающие при совместном введении нсПАХС и противорвотного средства, и с другой стороны - введение тройной комбинации, обеспечивающей параллельное или совместное введение ИАХЭ, нсПАХС и противорвотного средства, может привести к опасным и даже фатальным ошибкам при таком режиме дозирования, особенно в случае людей, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Целью настоящего изобретения является преодоление этих и других проблем современного уровня техники.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение основано на реалистичной гипотезе, состоящей в том, что (а) результаты работ Dong 2009 и Meunier 2006 (Meunier et al. The anti-amnesic and neuroprotective effects of donepezil against amyloid beta 25-35 peptide-induced toxicity in mice involve interaction with the signal receptor. Br. J. Pharmacol, 2006, December; 149: 998-1012) применимы к человеку, (б) имеет место зависимость доза-эффект и (с) при повышении дозировки донепезила или другого ИАХЭ индуцируется нейропротективное действие.

Применяя к человеку результаты Dong и соавторов, а также других работ, было обнаружено, что максимальные рекомендованные суточные дозировки применяющихся ИАХЭ не достигают нейропротективного порога ИАХЭ. Даже наиболее современные 23-мг дозировки донепезила матриксного типа не позволяют достичь указанных пороговых нейропротективных концентраций.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что результаты Dong и соавторов применимы к человеку и что можно безопасно достичь и даже превысить порог нейропротективного действия в ЦНС. Фактически, авторами настоящего изобретения было открыто, что нсПАХС при введении человеку, получающему определенную дозировку ИАХЭ, создают концентрацию данного ИАХЭ в крови, превышающую концентрации, достигаемые для того же человека после введения такой же дозировки данного ИАХЭ в отдельности.

Как указано выше, нсПАХС способен повышать максимальную переносимую дозировку ИАХЭ до 4 раз; но неожиданно было обнаружено, что увеличение концентрации ИАХЭ в крови у пациента, который получает комбинацию нсПАХС/ИАХЭ и у которого максимальная переносимая дозировка возрастает, например, в два или три раза по сравнению с максимальной переносимой дозировкой ИАХЭ, достигаемой для ИАХЭ в отдельности, было намного выше ожидаемого при том, что увеличение концентрации в плазме крови при введении ИАХЭ в отдельности имеет линейный характер зависимости от дозировки в исследованном диапазоне дозирования. Такой синергизм является неожиданным.

Кроме того, и еще более неожиданно, было обнаружено, что введение сверхвысоких дозировок нсПАХС (в количестве от более чем в два раза до более чем в восемь раз больше максимальной дозировки, применяемой в антихолинергической терапии) в комбинации со сверхвысокими дозировками ИАХЭ (в 2,5-7 раз больше максимальной дозировки, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера) более безопасно, чем более низкие дозировки нсПАХС, при этом единственным сохраняющимся побочным эффектом является рвота, которую можно контролировать с помощью подходящей дозы противорвотного средства, и индуцирует нейропротективное действие.

Этот синергизм дает большую гибкость в лечении нейродегенерации. Фактически, согласно настоящему изобретению в случае пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят определенную дозировку ИАХЭ, можно либо вводить такому пациенту сверхвысокую дозировку нсПАХС, усиливая таким образом поступление ацетилхолина в ЦНС указанного пациента без повышения дозировки ИАХЭ, либо вводить такому пациенту сверхвысокую дозировку нсПАХС, параллельно повышая дозировку ИАХЭ, таким образом безопасно обеспечивая поступление больших количеств ацетилхолина в ЦНС указанного пациента, приводящее к нейропротективному эффекту.

В этой связи неожиданно было обнаружено, что у пациентов, которым вводят комбинацию нсПАХС/ИАХЭ, средние концентрации ИАХЭ в плазме крови увеличиваются на 20% по сравнению со средними концентрациями в плазме крови замеренными после введения той же дозировки ИАХЭ в отдельности, и ещё более неожиданно, что у того же пациента и при той же дозировке нсПАХС в указанной комбинации есть тенденция усиления роста концентрации при более высоких дозировках ИАХЭ.

При хроническом введении комбинации нсПАХС/ИАХЭ в сверхвысоких дозировках потенциальное, но до настоящего момента слабо выраженное (или вообще невыраженное) нейропротективное действие ИАХЭ становится явным и усиленным, позволяя тем самым замедлить нейродегенеративный процесс и благодаря этому замедлить развитие заболевания.

Кроме того, было обнаружено, что комбинация синергетического действия нсПАХС на ингибирование АХЭ ингибиторами АХЭ, индуцирующего концентрации ИАХЭ в крови выше ожидаемых, и сле-

дующий за этим рост концентрации ацетилхолина в ЦНС, с конкурентным продолжительным противоположным действием нсПАХС (только периферическим) и ИАХЭ (и центральным, и периферическим), делает возможным теоретически бесконечное увеличение дозировок пары нсПАХС/ИАХЭ без нежелательных побочных эффектов периферических антихолинергических средств, что в свою очередь делает возможным лечение пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, посредством очень высоких дозировок нсПАХС, таких как доза в 2-8 раз выше дозировок нсПАХС, применяемых в антихолинергической терапии, и ИАХЭ, таких как в 2,5-7 раз выше дозировок ИАХЭ, применяемых в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера.

До настоящего изобретения, как отмечено выше, удвоение дозировки ривастигмина путем замены таблеток с немедленным высвобождением на накожные пластыри, которые сглаживают пиковые концентрации в крови, увеличивало масштаб когнитивных улучшений у пациентов с болезнью Альцгеймера без заметного усиления побочных эффектов. Согласно настоящему изобретению, хотя разработаны также препараты с замедленным высвобождением, такие как пластыри с ривастигином, это не является строго обязательным, потому что при применении композиций с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно достичь очень высоких концентраций ИАХЭ, такого как ривастигмин, в крови без непереносимых побочных эффектов.

Также было обнаружено, что фармацевтическая композиция, содержащая (а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей в количестве от 15 до 240 мг; фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия) в количестве от 20 до 480 мг и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопирролия) в количестве от 2 до 16 мг; и (б) наПРС в смеси с фармацевтическим носителем, способна увеличивать вводимую дозировку ИАХЭ до 7 раз, тем самым позволяя безопасно преодолеть нейропротективный уровень в ЦНС у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, и бороться с нейродегенерацией у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, без заметных проявлений холинэргических и/или эметических побочных эффектов. Фармацевтически приемлемые соли пропиверина включают четвертичные (C₁-C₄)алкиламмония галогениды пропиверина, в частности 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидиния хлорид (метилпропивериния хлорид), 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидиния иодид (метилпропивериния иодид) и 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидиния бромид (метилпропивериния бромид).

Даже несмотря на то, что, согласно более ранним сведениям, можно увеличивать дозировки ИАХЭ путем применения низких дозировок нсПАХС для улучшения состояния пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, в сравнении с более ранними данными композиция по настоящему изобретению имеет преимущество, заключающееся (а) в безопасном увеличении концентрации ИАХЭ в крови при применении дозировок ИАХЭ, которые по меньшей мере в 2,5 раза выше максимальных рекомендованных суточных дозировок для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера; (б) в безопасном увеличении дозировок ИАХЭ до значения в 7 раз выше максимальных рекомендованных дозировок и, как следствие, в значительном росте концентрации ИАХЭ в ЦНС, что позволяет достигать нейропротективного эффекта; (с) во введении один или два раза в день; и (d) в отличие от комбинации с фиксированными дозировками, описанными в WO 2009/120277 и WO 2011/034568, делает возможным корректное введение ИАХЭ в соответствии с длительностью действия указанного ИАХЭ.

Кроме того, несмотря на то, что согласно более ранним сведениям можно увеличивать дозировки ИАХЭ путем применения низких дозировок нсПАХС для улучшения состояния пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, было обнаружено, что путем дальнейшего увеличения дозировок нсПАХС до значения в 8 раз выше дозировок, одобренных для антихолинергической терапии, возможно (а) индуцировать нейропротективное действие при использовании дозировок ИАХЭ, которые по меньшей мере в 2,5 раза выше максимальных рекомендованных суточных дозировок для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера; и (б) безопасно увеличивать дозировки ИАХЭ до значения, в 7 раз и даже больше превышающего максимальные рекомендованные суточные дозировки, что влечет за собой значительный рост концентрации ацетилхолина в ЦНС.

Суммируя вышесказанное, высокие концентрации ИАХЭ в крови и, как следствие, нейропротективное действие достигаются посредством терапевтического метода, включающего введение комбинированных сверхвысоких дозировок нсПАХС и ИАХЭ пациенту, страдающему деменцией по типу болезни Альцгеймера. В этом терапевтическом методе наилучшие результаты достигаются тогда, когда в терапию добавляют противорвотное средство, при этом указанное противорвотное средство только подавляет эметические эффекты указанной сверхвысокой дозировки ИАХЭ, повышая согласие пациента с описанной терапией.

Было обнаружено, что введение композиции солифенацин/противорвотное средство при введении в комбинации с ИАХЭ, в частности с донепезилом, позволяет избежать обычного продолжительного периода титрации дозировки ИАХЭ, поскольку оно позволяет проводить прямой безопасный ввод людям максимальной рекомендованной дозировки и даже сверхвысоких дозировок каждого ИАХЭ, включая

пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Высокие концентрации ИАХЭ в крови безопасно достигаются с помощью терапевтического метода, включающего введение человеку фиксированной комбинации солифенацин/наПРС и сверхвысокой дозировки ИАХЭ, где указанный человек может являться пациентом, страдающим деменцией по типу болезни Альцгеймера, тем самым делая возможным безопасное введение дозировки ИАХЭ в 2,5-7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ, и индуцирование нейропротективного действия.

Было обнаружено, что введение комбинации нсПАХС/ИАХЭ позволяет избежать обычного продолжительного периода титрации дозировки ИАХЭ, поскольку оно позволяет проводить прямой безопасный ввод людям максимальной рекомендованной дозировки и даже сверхвысоких дозировок каждого ИАХЭ, включая пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, так что увеличение максимальных переносимых дозировок совпадает с увеличением максимальных рекомендованных дозировок каждого ИАХЭ.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что нсПАХС при введении человеку, которому вводят определенную дозировку ИАХЭ, индуцирует концентрации указанного ИАХЭ в крови, превышающие концентрации, достигаемые у того же пациента после введения такой же дозировки указанного ИАХЭ в отдельности.

Как указано выше, нсПАХС способен увеличивать максимальную переносимую дозировку ИАХЭ до 4 раз; но неожиданно было обнаружено, что концентрации ИАХЭ в крови у пациента, которому вводят комбинацию нсПАХС/ИАХЭ и у которого максимальная переносимая дозировка ИАХЭ превышает, например, в два или три раза максимальную переносимую дозировку, достижимую с ИАХЭ в отдельности, намного выше ожидаемых, при условии что рост концентрации в плазме крови при введении ИАХЭ отдельно имеет линейную зависимость от дозировки в исследованном диапазоне концентраций. Такой синергизм является неожиданным.

Этот синергизм дает большую гибкость в лечении нейродегенерации. Фактически, согласно настоящему изобретению в случае пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят определенную дозировку ИАХЭ, можно либо вводить такому пациенту сверхвысокую дозировку нсПАХС, усиливая, таким образом, поступление ацетилхолина в ЦНС указанного пациента без повышения дозировки ИАХЭ, либо вводить такому пациенту сверхвысокую дозировку нсПАХС, параллельно повышая дозировку ИАХЭ, таким образом, безопасно обеспечивая высокие концентрации ИАХЭ в ЦНС указанного пациента, приводящие к нейропротективному эффекту.

Кроме того, было обнаружено, что комбинация синергетического действия нсПАХС на ингибирование АХЭ ингибиторами АХЭ, индуцирующего концентрации ИАХЭ в крови выше ожидаемых, и следующий за этим рост концентрации ацетилхолина в ЦНС, с конкурентным продолжительным противоположным действием нсПАХС (только периферическим) и ИАХЭ (и центральным, и периферическим), делает возможным теоретически бесконечное увеличение дозировок пары нсПАХС/ИАХЭ без нежелательных побочных эффектов периферических антихолинэргических средств, что в свою очередь делает возможным лечение пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, посредством высоких дозировок нсПАХС, например, от 100% до 8-кратного превышения дозировок нсПАХС, применяемых в антихолинэргической терапии, и ИАХЭ, таких как в 2,5-7 раз и даже больше, выше дозировок ИАХЭ, применяемых в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера.

Таким образом, даже несмотря на то, что согласно более ранним сведениям можно увеличивать дозировки ИАХЭ путем применения низких дозировок нсПАХС для улучшения состояния пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, было обнаружено, что при дальнейшем увеличении дозировок нсПАХС до значения, в 8 раз превышающего дозировки, одобренные для терапии антихолинэргическими средствами, возможно (а) вызвать рост концентрации ИАХЭ в крови путем применения дозировок ИАХЭ по меньшей мере в 2,5 раза выше максимальных рекомендованных суточных дозировок для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера; и (b) безопасно увеличить дозировки ИАХЭ до значения в 7 раз выше максимальных рекомендованных суточных дозировок и, как следствие, значительно повысить концентрации ИАХЭ в ЦНС.

До настоящего изобретения, как отмечено выше, замена таблеток с немедленным высвобождением на накожные пластыри, которые снижают побочные эффекты путем сглаживания пиковых концентраций в крови, позволяло достичь более высоких дозировок ИАХЭ и увеличивало масштаб когнитивных улучшений у пациентов с болезнью Альцгеймера без заметного усиления неприемлемых побочных эффектов. Хотя настоящее изобретение можно применить к препаратам с замедленным высвобождением, таким как пластыри, это не является строго обязательным, потому что при реализации настоящего изобретения в отдельности можно достичь очень высоких концентраций ИАХЭ в крови, без непереносимых побочных эффектов.

Суммируя вышесказанное, высокие концентрации ИАХЭ в крови достигаются посредством терапевтического метода, включающего введение комбинированных высоких дозировок нсПАХС и ИАХЭ пациенту, при этом указанный пациент может страдать деменцией по типу болезни Альцгеймера. В этом терапевтическом методе наилучшие результаты достигаются тогда, когда в терапию добавляют противо-

рвотное средство, при этом указанное противорвотное средство только подавляет эметические эффекты указанной сверхвысокой дозировки ИАХЭ, повышая согласие пациента с описанной терапией.

До настоящего изобретения, как отмечено выше, удвоение дозировки ривастигмина путем замены таблеток с немедленным высвобождением на накожные пластыри, которые сглаживают пиковые концентрации в крови, увеличивало масштаб когнитивных улучшений у пациентов с болезнью Альцгеймера без заметного усиления побочных эффектов. Согласно настоящему изобретению, хотя разработаны также препараты с замедленным высвобождением, такие как пластыри с ривастигином, это не является строго обязательным, потому что при применении композиций с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно достичь очень высоких концентраций ИАХЭ, такого как ривастигмин, в крови без непереносимых побочных эффектов.

Было обнаружено, что введение комбинации нсПАХС/ИАХЭ позволяет избежать обычного продолжительного периода титрации дозировки ИАХЭ, поскольку оно позволяет проводить прямой безопасный ввод людям максимальной рекомендованной дозировки и даже сверхвысоких дозровок каждого ИАХЭ, включая пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, так что увеличение максимальных переносимых дозровок совпадает с увеличением максимальных рекомендованных дозровок каждого ИАХЭ.

Кроме того, было обнаружено, что комбинация синергетического действия нсПАХС на ингибирование АХЭ ингибиторами АХЭ, индуцирующего концентрации ИАХЭ в крови выше ожидаемых, и следующий за этим рост концентрации ИАХЭ в ЦНС, с конкурентным продолжительным противоположным действием нсПАХС (только периферическим) и ИАХЭ (и центральным, и периферическим), делает возможным теоретически бесконечное увеличение дозровок пары нсПАХС/ИАХЭ без нежелательных побочных эффектов периферических антихолинергических средств, что в свою очередь делает возможным лечение пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, посредством очень высоких дозровок нсПАХС, например, в 2-8 раз превышающих дозировки нсПАХС, применяемые в антихолинергической терапии, и ИАХЭ, таких как в 2,5-7 раз превышающие дозировки ИАХЭ, применяемые в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера.

Также было обнаружено, что фармацевтическая композиция, содержащая (а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата (солифенацин) и его фармацевтически приемлемых солей и соединений в количестве, эквивалентном от 10 до 80 мг солифенацина сукцината; и (b) наПРС; в смеси с фармацевтическим носителем, способна увеличивать вводимую дозировку ИАХЭ до 7 раз, тем самым позволяя безопасно преодолеть нейропротективный уровень в ЦНС у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, и бороться с нейродегенерацией у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, без заметных проявлений побочных эффектов холинергических и/или эметических побочных эффектов. Фармацевтически приемлемые соли и соединения солифенацина включают четвертичные аммониевые соли, в частности метилхлорид (метилсолифенацина хлорид), метилиодид (метилсолифенацина иодид) и метилбромид (метилсолифенацина бромид).

Таким образом, даже несмотря на то, что согласно более ранним сведениям можно увеличивать дозировку ИАХЭ путем применения низких дозровок нсПАХС для улучшения состояния пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, в сравнении с более ранними данными композиция по настоящему изобретению имеет преимущество, заключающееся (а) в безопасном увеличении концентрации ИАХЭ в крови при применении дозровок ИАХЭ, которые по меньшей мере в 2,5 раза выше максимальных рекомендованных суточных дозровок для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера; (b) в безопасном увеличении дозровок ИАХЭ до значения в 7 раз выше максимальных рекомендованных дозровок и, как следствие, в значительном росте концентрации ИАХЭ в ЦНС, что позволяет достигать нейропротективный эффект; (c) во введении один или два раза в день; и (d) в отличие от комбинации с фиксированными дозировками, описанными в WO 2009/120277 и WO 2011/034568, делает возможным корректное введение ИАХЭ в соответствии с длительностью действия указанного ИАХЭ.

Суммируя вышесказанное, высокие концентрации ИАХЭ в крови достигаются посредством терапевтического метода, включающего введение комбинированных сверхвысоких дозровок солифенацина/наПРС и сверхвысоких дозровок ИАХЭ человеку, который может являться пациентом, страдающим деменцией по типу болезни Альцгеймера, таким образом позволяющим безопасно вводить дозировки ИАХЭ в 2,5-7 раз больше максимальных рекомендованных дозровок указанного ИАХЭ и индуцировать нейропротективное действие.

Было обнаружено, что введение композиции солифенацин/противорвотное средство, при введении в комбинации с ИАХЭ, в частности с донепезилом, позволяет избежать обычного продолжительного периода титрации дозировки ИАХЭ, поскольку оно позволяет осуществлять прямой безопасный ввод людям не только максимальной рекомендованной дозировки ИАХЭ, но и намного более высоких дозровок каждого ИАХЭ, включая пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Один аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей в количестве, эквивалентном от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида; фармацевтически приемлемых

солей троспия в количестве, эквивалентном от 20 до 480 мг троспия хлорида; и фармацевтически приемлемых солей гликопирролия в количестве, эквивалентном от 2 до 16 мг гликопирролия бромида; и (b) неантихолинергическое противорвотное средство (наПРС) в смеси с фармацевтическим носителем.

В одном варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС представляет собой пропиверина гидрохлорид в количестве от 31 до 240 мг. В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС представляет собой троспия хлорид в количестве от 61 до 480 мг. В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС представляет собой гликопирролия бромид в количестве от 4,1 до 16 мг. В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что компонент (b) представляет собой наПРС, выбранный из группы, состоящей из (b1) 5НТЗ-антагонистов, (b2) DA-антагонистов, (b3) Н1-антагонистов, (b4) каннабиноидов, (b5) апрепитанта.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что компонент (b) представляет собой наПРС, выбранный из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг и метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС компонент (a) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: пропиверин и его фармацевтически приемлемые соли в количестве, эквивалентном от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида; фармацевтически приемлемые соли троспия в количестве, эквивалентном от 20 до 480 мг троспия хлорида; и фармацевтически приемлемые соли гликопирролия в количестве, эквивалентном от 2 до 16 мг гликопирролия бромида; и (b) указанный наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

Настоящее изобретение также касается способа индуцирования нейропротективного действия для осуществления таким образом борьбы с нейродегенерацией и, как следствие, замедления прогрессирования у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающего введение указанному пациенту суточной дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз больше максимальной рекомендованной суточной дозировки указанного ИАХЭ, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей (a) нсПАХС, выбранным из группы, состоящей из пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей в количестве, эквивалентном от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида; фармацевтически приемлемых солей

троспия в количестве, эквивалентном от 20 до 480 мг троспия хлорида; и фармацевтически приемлемых солей гликопирролия в количестве, эквивалентном от 2 до 16 мг гликопирролия бромидом; и (b) неантихолинэргическое противорвотное средство (наПРС) в смеси с фармацевтическим носителем.

Композиции по настоящему изобретению могут применяться для индуцирования нейропротективного действия, для осуществления таким образом борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с ИАХЭ.

Другой аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата и его фармацевтически приемлемых солей и соединений в количестве, эквивалентном от 10 до 80 мг солифенацина сукцината; и (b) неантихолинэргическое противорвотное средство (наПРС) в смеси с фармацевтическим носителем.

В одном варианте осуществления по указанному выше аспекту настоящего изобретения указанная композиция такова, что нсПАХС присутствует в количестве, эквивалентном от 11 до 80 мг солифенацина сукцината. В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС присутствует в количестве, эквивалентном от 15 до 80 мг солифенацина сукцината. В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС присутствует в количестве, эквивалентном от 21 до 80 мг солифенацина сукцината.

Композиция по настоящему изобретению такова, что компонент (b) представляет собой наПРС, выбранный из группы, состоящей из (b1) 5HT₃-антагонистов, (b2) DA-антагонистов, (b3) N1-антагонистов, (b4) каннабиноидов, (b5) апрепитанта.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что компонент (b) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг и метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС компонент (a) присутствует в количестве, эквивалентном от 11 до 80 мг солифенацина сукцината, и указанный наПРС выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС компонент (a) при-

сутствует в количестве, эквивалентном от 15 до 80 мг солифенацина сукцината, и указанный наПРС компонент (b) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

В другом варианте осуществления указанная композиция такова, что нсПАХС компонент (a) присутствует в количестве, эквивалентном от 21 до 80 мг солифенацина сукцината, и указанный наПРС компонент (b) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

Настоящее изобретение касается способа индуцирования нейропротективного действия для осуществления, таким образом, борьбы с нейродегенерацией и, как следствие, замедления прогрессирования у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающего введение указанному пациенту суточной дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз больше максимальной рекомендованной суточной дозировки указанного ИАХЭ, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата и его фармацевтически приемлемых солей и соединений в количестве, эквивалентном от 10 до 80 мг солифенацина сукцината; и (b) неантихолинергическое противорвотное средство (наПРС) в смеси с фармацевтическим носителем.

Композиция по настоящему изобретению может применяться для индуцирования нейропротективного действия, для осуществления, таким образом, борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с ИАХЭ.

Другой аспект настоящего изобретения касается способа индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающего введение указанному пациенту дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с дозировкой нсПАХС, которая в 2-8 раз выше дозировки, применяемой в антихолинергической терапии.

В одном варианте осуществления в указанном методе ИАХЭ выбран из группы, состоящей из (\pm)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1H-инден-1-она (донепезил) и его фармацевтически приемлемых солей, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]-фенил карбамата (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемых солей, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6H-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ола (галантамин) и его фармацевтически приемлемых солей и (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1,0^{2,7}]тридека-2(7),3,10-триен-5-она (гуперзин А).

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль при суточной дозировке от 25 до 151 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой ривастигмин или его фармацевтически приемлемую соль при суточной дозировке от 30 до 93 мг. В другом варианте осуществления указанный метод таков, что ИАХЭ представляет собой галантамин или его фармацевтически приемлемую соль при дозе от 60 до 224 мг. Способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой гуперзин А при дозе от 0,45 до 4,8 мг.

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС выбран из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата (солифенацин) и его фармацевтически приемлемых солей и соединений, 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)-спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия), и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопирролия).

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС вводят в суточной дозировке от более 200 до 800% дозировки, применяемой в антихолинергической терапии. В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет

собой троспия хлорид в виде НВ препарата, который вводят в суточной дозировке от более 80 до 360 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой троспия хлорид в виде ЗВ препарата, который вводят в суточной дозировке от более 120 до 480 мг.

Способ согласно настоящему изобретению также включает такой нсПАХС, как пропиверина гидрохлорид, в виде НВ или ЗВ препарата, который вводят в дозировке от более 60 до 240 мг. В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат в виде НВ препарата, который вводят в суточной дозировке от более 20 до 80 мг. Также способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой донепезила гидрохлорид, который вводят в суточной дозировке от 25 до 151 мг, и указанный нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат, который вводят в суточной дозировке от 21 до 80 мг.

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой галантамина гидробромид, который вводят в суточной дозировке (в пересчете на галантамин) от 60 до 224 мг, и указанный нсПАХС представляет собой пропиверин в виде гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 61 до 240 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой ривастигмин в виде гидротартрата, который вводят в суточной дозировке от 30 до 93 мг, и указанный нсПАХС выбран из группы, состоящей из троспия хлорида, который вводят в суточной дозировке от 80 до 480 мг; пропиверина в виде гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 61 до 240 мг; и солифенацина сукцината, который вводят в суточной дозировке от 21 до 80 мг.

Другой аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей, пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей гликопиррония и фармацевтически приемлемых солей троспия в количестве от более 200 до 800% максимального количества указанного нсПАХС, содержащегося в композициях, показанных для антихолинэргической терапии, для применения в целях индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят дозировку ИАХЭ, составляющую от 250 до 700% максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению такова, что нсПАХС выбран из группы, состоящей из троспия хлорида в количестве от более 40 до 480 мг; солифенацина сукцината в количестве от более 20 до 80 мг и пропиверина гидрохлорида в количестве от более 30 до 240 мг. В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению такова, что нсПАХС выбран из группы, состоящей из гликопирролия бромида в количестве от 4,2 до 16 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 42 до 160 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 126 до 480 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцината в количестве от 21 до 80 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 31,5 до 120 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 61 до 240 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата.

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению такова, что нсПАХС выбран из группы, состоящей из гликопиррония бромида в количестве от 4,5 до 16 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 60 до 160 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; солифенацина сукцината в количестве от 25 до 80 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 31,5 до 120 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата. В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может применяться для индуцирования нейропротективного действия и осуществления борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят дозу ИАХЭ, которая в 2,5-7 раз выше, чем максимальная рекомендованная дозировка указанного ИАХЭ.

Настоящее изобретение также касается способа повышения концентрации ИАХЭ в крови человека, включающего введение указанному человеку дозировки нсПАХС, которая по меньшей мере равна и до 8 раз выше дозировки, применяемой в антихолинэргической терапии, в комбинации с дозировкой ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз выше дозировки указанного ИАХЭ, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера. В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что человек представляет собой пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, и указанную комбинацию вводят хронически.

Способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ выбран из группы, состоящей из (±)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1Н-инден-1-она (донепезил) и его фармацевтически приемлемых солей, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенил карбамата (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемых солей, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6H-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ола (галантамин) и его фармацевтически приемлемых солей и (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-

2(7),3,10-триен-5-она (гуперзин А).

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль при суточной дозировке от 25 до 151 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой ривастигмин или его фармацевтически приемлемую соль, при суточной дозировке от 30 до 126 мг.

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой галантамин или его фармацевтически приемлемую соль при суточной дозировке от 60 до 224 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой гуперзин А при суточной дозировке от 0,45 до 4,8 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС выбран из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло [2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата (солифенацин) и его фармацевтически приемлемых солей и соединений, 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия) и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопирролия).

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой троспия хлорид в виде НВ препарата, который вводят в суточной дозировке от 40 до 360 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой троспия хлорид в виде ЗВ препарата, который вводят в суточной дозировке от 60 до 480 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой пропиверина гидрохлорид в виде НВ или ЗВ препарата, который вводят в суточной дозировке от 30 до 120 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат в виде НВ препарата, который вводят в суточной дозировке от 10 до 80 мг.

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой донепезила гидрохлорид, который вводят в суточной дозировке от 25 до 60 мг, и указанный нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат в виде НВ препарата, который вводят в суточной дозировке от 10 до 20 мг. В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что ИАХЭ представляет собой галантамина гидробромид, который вводят в суточной дозировке от 60 до 168 мг в виде НВ или ЗВ препарата, и указанный нсПАХС представляет собой пропиверина гидрохлорид в виде НВ- или, соответственно, ЗВ-препарата, который вводят в суточной дозировке от 30 до 120 мг. В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению таков, что дозировки и ИАХЭ, и нсПАХС входят в состав НВ-препаратов.

Настоящее изобретение касается также фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей, пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей гликопиррония и фармацевтически приемлемых солей троспия в количестве, составляющем от 100 до 800% максимального количества указанного нсПАХС, содержащегося в композициях, показанных для антихолинэргической терапии, для применения с целью увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека, которому вводят дозировку ИАХЭ, составляющую от 250 до 700% максимальной переносимой дозировки и максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

В одном варианте осуществления указанная композиция такова, что действующее вещество нсПАХС выбрано из группы, состоящей из гликопирролия бромида в количестве от 2 до 16 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 20 до 160 мг в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 60 до 480 мг в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцината в количестве от 10 до 20 мг в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 120 мг в виде НВ препарата и пропиверина гидрохлорида в количестве от 30 до 240 мг в виде ЗВ препарата.

Подробное описание изобретения

I. Первый аспект настоящего изобретения.

В первом аспекте в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей троспия и фармацевтически приемлемых солей гликопирролия; и наПРС в смеси с фармацевтическим носителем.

Более конкретно, целью настоящего изобретения является разработка композиции, содержащей (а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей в количестве, эквивалентном от 15 до 240 мг пропиверина гидрохлорида; фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия) в количестве, эквивалентном от 20 до 480 мг троспия хлорида; и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-

гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопиррониум) в количестве, эквивалентном от 2 до 16 мг гликопиррониум бромид; и (b) наПРС в смеси с фармацевтическим носителем.

Пропиверин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности его гидрохлорид, описаны в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) и WO 2011/114195. Четвертичные соли пропиверина, т.е. (C₁-C₄)алкил пропивериния галогениды, можно получить реакцией 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидина (свободное основание пропиверина) с (C₁-C₄)алкил галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом), а свободное основание пропиверина (исходное вещество) получают в виде неочищенного продукта, как описано в WO 2011/114195, или гидролизом пропиверина гидрохлорида, который является легкодоступным продажным продуктом, который также можно получить, как описано, например, в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063 (A) KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) или в указанном выше WO 2011/114195. На практике, водную суспензию пропиверина гидрохлорида обрабатывают неорганическим основанием, и свободное основание пропиверина выделяют экстракцией, органическим растворителем и упариванием растворителя, а остаток вводят в реакцию с (C₁-C₄)алкил (предпочтительно метил) галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом) в спиртовом растворе и выделяют выпадающий в осадок 1-алкил-1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиния галогенид.

Троспия хлорид описан в US 3480626, а другие его фармацевтически приемлемые соли описаны в US 2006/0293356.

Фармацевтически приемлемые соли гликопиррония, в частности бромид, можно получить согласно US 2956062.

Компонент (a) представляет собой нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей в количестве, эквивалентном от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида; фармацевтически приемлемых солей троспия в количестве, эквивалентном от 20 до 480 мг троспия хлорида; и фармацевтически приемлемых солей гликопирролия в количестве, эквивалентном от 2 до 16 мг гликопирролия бромид.

Предпочтительно нсПАХС компонент (a) композиции выбран из группы, состоящей из пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, преимущественно от 30 до 240 мг, предпочтительно от 31 до 240 мг; троспия хлорида в количестве от 20 до 480 мг, преимущественно от 40 до 480 мг, предпочтительно от 61 до 480 мг и гликопирролия бромид в количестве от 2 до 16 мг, преимущественно от 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 16 мг.

В предпочтительном варианте осуществления нсПАХС компонент (a) выбран из группы, состоящей из пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 120 мг, преимущественно от 30 до 120 мг, предпочтительно от 31 до 120 мг, наиболее предпочтительно от 31 до 90 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 30 до 240 мг, преимущественно от 60 до 240 мг, предпочтительно от 61 до 240 мг, наиболее предпочтительно от 61 до 180 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата; троспия хлорида в количестве от 20 до 180 мг, от 40 до 160 мг, предпочтительно от 61 до 160 мг, наиболее предпочтительно от 61 до 140 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; троспия хлорида в количестве от 60 до 480 мг, преимущественно от 120 до 480 мг, предпочтительно от 121 до 480 мг, наиболее предпочтительно от 61 до 360 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата и гликопирролия бромид в количестве от 2 до 16 мг, преимущественно от 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 16 мг, наиболее предпочтительно от 4,1 до 12 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

наПРС компонент (b) присутствует в количестве от 100 до 300% от количества указанного наПРС, содержащегося в качестве единственного активного вещества в применяемых в настоящее время брендовых или дженериковых лекарственных средствах.

В предпочтительном варианте осуществления указанный компонент (b) представляет собой неантихолинергическое противорвотное средство, выбранное из группы, состоящей из (b1) 5НТ3-антагонистов, (b2) DA-антагонистов, (b3) Н1-антагонистов (b4) каннабиноидов, (b5) апрепитанта. Типичные наПРС из перечисленных выше классов проиллюстрированы в WO 2011/034568.

Предпочтительный компонент (b) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности мезилат, в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид дигидрат, в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; галоперидол в количестве от 1 до 30 мг; хлорпромазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на хлорпромазин) от 25 до 75 мг; прохлорперазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности дималеат, в количестве (в пересчете на прохлорперазин) от 5 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые

соли и сольваты, в частности моногидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности моногидрохлорид и дигидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидромалат и гидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг; левосульприд в количестве от 25 до 300 мг; ализаприд и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на ализаприд) от 50 до 150 мг; триметобензамид и его фармацевтически приемлемые соли, такие как моногидрохлорид, в количестве (в пересчете на триметобензамид) от 300 до 900 мг; меклизин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на меклизин) от 13 до 150 мг; прометазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на прометазин) от 25 до 150 мг; дронабинол в количестве от 2,5 до 60 мг; набилон в количестве от 2 до 12 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

Предпочтительное неантихолинергическое противорвотное средство, являющееся компонентом (b) в указанной фармацевтической композиции, выбрано из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

Предпочтительный компонент (b) представляет собой наПРС, выбранный из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

Композиция, содержащая (a) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, преимущественно от 30 до 240 мг, предпочтительно от 31 до 240 мг, наиболее предпочтительно от 31 до 180 мг; тропсия хлорида в количестве от 20 до 480 мг, преимущественно от 40 до 480 мг, предпочтительно от 61 до 480 мг, наиболее предпочтительно от 61 до 360 мг и гликопирролия бромида в количестве от 2 до 16 мг, преимущественно от 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 16 мг, наиболее предпочтительно от 4,1 до 12 мг; и (b) наПРС, выбранный из группы, состоящей из гранистерона гидрохлорида в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг, ондансетрона гидрохлорида дигидрата в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг, домперидона в количестве от 10 до 30 мг и метоклопрамида моногидрохлорида моногидрата в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, является особенно предпочтительной.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в состав единичных лекарственных форм для перорального введения, предпочтительно в состав препаратов для немедленного высвобождения.

Единичная лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой таблетку, капсулу или заранее отмеренное количество гранулята, для перорального введения, включающие компонент (a) и компонент (b). В указанной единичной лекарственной форме нсПАХС и наПРС могут быть смешаны друг с другом или отделены друг от друга в соответствии с известными технологическими решениями, в смеси с фармацевтическим носителем в составе фармацевтической композиции.

Компонент (a) и компонент (b) смешивают с обычными фармацевтическими носителями в составе известных препаратов для перорального введения, где указанные компоненты смешаны друг с другом или отделены друг от друга, например находятся в двух таблетках, заключенных в капсулу, или находятся в капсуле с двумя отделениями, или введены в состав многослойной (двуслойной) таблетки, где оба компонента находятся в форме для немедленного высвобождения, даже если ассоциат нсПАХС/наПРС может быть введен в состав таблеток, в которых один или оба компонента находятся в составе препарата с контролируемым высвобождением, например в виде дисперсии указанного компонента в гидроксипропилметил целлюлозе или в покрытой пленке микрогрануле. Предпочтительно нсПАХС в составе ЗВ-препарата находится в ядре, и наПРС в составе НВ-препарата находится во внешнем слое многослойных таблеток, в которых, например, и ядро, и внешний слой покрыты пленкой. Аналогично, можно приме-

нять капсулы, изготовленные из двух отдельных частей, одна из которых содержит компонент (а), в составе НВ- или ЗВ-препарата, и вторая содержит компонент (б), в составе НВ- или ЗВ-препарата, в соответствии с известными технологическими решениями.

Фармацевтические носители и растворители представляют собой обычно используемые для приготовления композиций для перорального, буккального и парэнтерального, в частности чрезкожного, введения. Подходящие единичные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки или грануляты в саше, и надлежащим образом отмеряемые растворы или суспензии для перорального введения, а также пластыри для чрезкожного введения.

Компонент (а) и компонент (б) могут также присутствовать в форме одного из их комплексов с циклодекстрином, например α -циклодекстрином, β -циклодекстрином, γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

Компонент (а) и компонент (б) могут также вводиться в состав микрокапсул, при необходимости с одним или более носителями или вспомогательными средствами.

Для перорального введения компонент (а) и компонент (б), совместно или по отдельности, вводят в состав путем смешивания действующего вещества с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, позволяющими вводить указанные действующие вещества в состав таблеток, драже, распадающихся во рту таблеток, капсул и т.д.

Носители для НВ-таблеток включают, например, крахмалы, целлюлозу и ее производные; лубриканты, такие как тальк, стеариновая кислота или стеарат магния; разбавители, такие как тальк, порошкообразная целлюлоза, лактоза, крахмалы, такие как маисовый или кукурузный крахмал, маннит, сорбит; разрыхлители, такие как микрокристаллическая целлюлоза или кросповидон; лубриканты, такие как полиэтиленгликоль или стеарат магния; лиганды, такие как метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота, альгинаты; подсластители, такие как сахароза, декстроза, маннит, сахарин; или ароматизаторы, такие как натуральные или синтетические масла.

Носители для распадающихся во рту таблеток включают, например, лубриканты, структурообразователи, подсластители, ароматизаторы или разрыхлители, такие как средства, улучшающие всасывание компонентов (а) и (б) в слизистую ротовой полости, такие как сорбит, маннит, лактоза и целлюлоза.

Подсластители, содержащиеся в распадающихся во рту таблетках, могут быть натуральными, опционально восстанавливающими, сахарами, такими как сахароза, декстроза, ксилит, маннит или сорбит, или синтетическим веществом, таким как сахаринат натрия или аспартам.

Ароматизаторы представляют собой фармацевтически приемлемые вкусоароматические добавки из синтетических и натуральных масел, последние экстрагируют из растений, листьев, цветов, фруктов и их комбинаций, таких как корица, мята, анис и листья лимона, горький миндаль, цитрусовые фрукты, в частности апельсин и/или лимон, липовое и грейпфрутовое масло. Также предпочтительно могут применяться ароматы шоколада, ванили или эвкалипта и эфирные масла фруктов, в частности яблока, груши, персика, клубники, вишни, абрикоса, апельсина, лимона и винограда.

Композиция по настоящему изобретению может быть в форме капсулы, содержащей две таблетки, как описано выше в настоящем тексте, одна из которых содержит компонент (а), а другая содержит компонент (б).

Предпочтительные препараты для замедленного высвобождения имеют форму пластыря для чрезкожного введения, изготовленного в соответствии с известными технологиями, для введения композиции нсПАХС/противорвотного средства непрерывно и чрезкожно через выбранный участок неповрежденной кожи контролируемым образом в течение протяженного периода времени, для создания высокой концентрации ИАХЭ в крови человека, в частности у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, при этом указанному человеку или пациенту вводят указанный ИАХЭ. Указанные высокие концентрации ИАХЭ в крови позволяют значительно повысить концентрации ацетилхолина в мозге для реализации нейропротективного действия.

Носители и растворители для ЗВ-препаратов включают замедляющие вещества, такие как полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза или натрия карбоксиметилцеллюлоза; смолы; воски; глицериды или алифатические спирты, или их смеси.

В частности, единичные лекарственные формы по настоящему изобретению содержат (а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, преимущественно от 30 до 240 мг, предпочтительно от 31 до 240 мг, наиболее предпочтительно от 31 до 180 мг; троспия хлорида в количестве от 20 до 480 мг, преимущественно от 40 до 480 мг, предпочтительно от 61 до 480 мг, наиболее предпочтительно от 61 до 360 мг и гликопирролия бромид в количестве от 2 до 16 мг, преимущественно от 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 16 мг, наиболее предпочтительно от 4,1 до 12 мг; и (б) наППС, выбранный из группы, состоящей из домперидона в количестве от 10 до 30 мг; метоклопрамида моногидрохлорида моногидрата в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30

В, содержащего от 4 до 24 мг ондансетрона, в виде гидрохлорида дигидрата, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Первая особенно предпочтительная композиция пропиверина/ондансетрона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 15 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего 4 мг ондансетрона, в виде гидрохлорида дигидрата, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Вторая особенно предпочтительная композиция пропиверина/ондансетрона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 50 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего 8 мг ондансетрона, в виде гидрохлорида дигидрата, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция пропиверина/трописетрона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 15 мг до 120 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего от 5 до 15 мг трописетрона, в виде гидрохлорида, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция пропиверина/трописетрона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 31 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего 5 мг трописетрона, в виде гидрохлорида, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция пропиверина/домперидона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего от 10 до 30 мг домперидона, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция пропиверина/домперидона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 31 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего 10 мг домперидона, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция пропиверина/метоклопрамида по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 15 до 120 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего от 10 до 30 мг метоклопрамида, в виде моногидрохлорида гидрата, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция пропиверина/метоклопрамида по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 31 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (a), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Описанные выше комбинированные фармацевтические композиции способны обеспечивать более высокую и продолжительную эффективность, а также меньшие побочные эффекты вводимого совместно ИАХЭ, благодаря тому, что они делают возможным безопасное и переносимое введение более высоких и потому более терапевтически эффективных количеств (от 2,5 до 7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки) указанных ИАХЭ людям, которым вводят указанный ИАХЭ. В частности, путем создания очень высокой концентрации в крови человека описанные выше комбинированные композиции обеспечивают повышенную концентрацию ИАХЭ в ЦНС у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, которым вводят даже очень высокие дозировки ИАХЭ.

Патологические состояния, которые лечат композицией по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию и другие хронические нарушения когнитивной и нейроповеденческой функции человека, которые лечат, в частности, фармацевтическими средствами, которые нацелены на усиление опосредованной ацетилхолином передачи нервных импульсов в мозге. Композиция по настоящему изобретению может также применяться для лечения острых когнитивных нарушений, таких как послеоперационный делирий.

Терапевтическую эффективность измеряют по степени уменьшения когнитивных и других нейроповеденческих нарушений, вызванных деменцией по типу болезни Альцгеймера, задокументированной в соответствии со стандартной шкалой.

Таким образом, в настоящем изобретении также описан способ индуцирования нейропротективного

действия для осуществления, таким образом, борьбы с нейродегенерацией и, как следствие, замедления прогрессирования у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту суточной дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз выше максимальной рекомендованной суточной дозировки указанного ИАХЭ, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, преимущественно от 30 до 240 мг, предпочтительно от 31 до 240 мг; троспия хлорида в количестве от 20 до 480 мг, преимущественно от 40 до 480 мг, предпочтительно от 61 до 480 мг и гликопирролия бромида в количестве от 2 до 16 мг, преимущественно от 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 16 мг; и (b) неантихолинергическое противорвотное средство (наППС); в смеси с фармацевтическим носителем. Указанная фармацевтическая композиция подробно описана ниже.

II. Второй аспект настоящего изобретения.

Во втором аспекте в настоящем изобретении описан улучшенный способ увеличения эффективности и продолжительности действия существующей холинэргической терапии деменции по типу болезни Альцгеймера путем снижения побочных эффектов, ограничивающих применяемую дозировку, при холинэргическом лечении указанной деменции по типу болезни Альцгеймера, которые являются результатом сопутствующей избыточной стимуляции холинэргических рецепторов ПНС. Лекарственные средства, селективно ингибирующие активацию всех или почти всех мускариновых рецепторов в ПНС, но не в ЦНС, наблюдающуюся в результате терапии холиномиметиками, имеют потенциал снижения побочных эффектов так, чтобы стало возможным введение более высоких дозировок холиномиметиков, что даст более высокую и продолжительную эффективность в борьбе с деменцией при меньшем уровне периферических побочных эффектов. Путем комбинирования в одной дозированной форме холиномиметиков с замедленным высвобождением и периферических антихолинергических средств, обладающих предпочтительной продолжительностью фармакологического действия, достигается также дополнительное преимущество для пациентов, заключающееся в ещё большей продолжительности действия.

В частности, в настоящем изобретении описан способ индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз выше дозировки, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с дозировкой нсПАХС, которая в 2-8 раз выше дозировки, применяемой в антихолинэргической терапии.

Более конкретно, в настоящем изобретении описан способ индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту нсПАХС, выбранного из группы, состоящей из солифенацина, фармацевтически приемлемых солей и соединений солифенацина, фармацевтически приемлемых солей троспия, фармацевтически приемлемых солей гликопирролия, пропиверина и фармацевтически приемлемых солей пропиверина, где указанный нсПАХС вводят в дозировке, которая в 2-8 раз, предпочтительно от 2,5 до 8 раз выше дозировки, используемой при антихолинэргической терапии, в комбинации с дозировкой указанного ИАХЭ, которая в 2,5-7 раз выше дозировки, используемой для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера. Фармацевтически приемлемые соли пропиверина и солифенацина включают четвертичные соли пропиверина и солифенацина, в частности их метилхлорид, метилиодид и метилбромид.

Этот обнаруженный факт является неожиданным, поскольку повышение содержания лекарственного средства в крови обычно также повышает риск побочных эффектов, в то время как в случае комбинированного введения нсПАХС/ИАХЭ согласно настоящему изобретению, наиболее общие и опасные побочные эффекты подавляются.

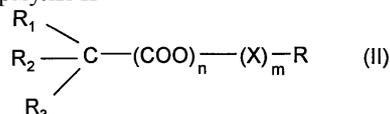
В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей, пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых солей троспия, в количестве от более 200 до 800% максимального количества указанного нсПАХС, содержащегося в композициях, показанных для антихолинэргической терапии. Данная композиция может применяться для индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, которым вводят дозу ИАХЭ, составляющую от 250 до 700% максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

A. нсПАХС.

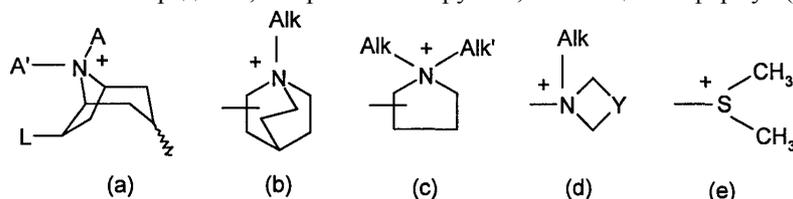
Предпочтительно применяемые нсПАХС представляют собой четвертичные аммониевые нсПАХС, сульфониевые нсПАХС, (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилат (солифенацин) и его фармацевтически приемлемые соли, (1-метилпиперидин-4-ил) 2,2-ди(фенил)-2-пропоксиацетат (пропиверин) и его фармацевтически приемлемые соли, 1,4,5,6-тетрагидро-1-метилпиримидин-2-илметил α -циклогексил- α -гидрокси- α -фенилацетат (оксифенциклимин) и его фармацевтически приемлемые соли, (R)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин (толтеродин) и его фармацевтически приемлемые соли. Указанные нсПАХС предпочтительно являются соединениями с длительностью действия по меньшей мере 6 ч, преимущественно от 8 до 24 ч, более преимущественно от 10 до 24 ч, предпочтительно от 12 до 24 ч, хотя нсПАХС, имеющие подхо-

дующую продолжительность действия, соответствующую длительности действия вводимому параллельно ИАХЭ, также могут успешно применяться.

Особенно предпочтительные четвертичные аммониевые нсПАХС или сульфониевые нсПАХС представляют собой соединения формулы II



где R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из формул (a)-(e)



A представляет собой метил, и A' представляет собой (C₁-C₄)алкильную или 2-фторэтильную группу, или A и A' формируют 1,4-бутиленовую или 1,5-пентиленовую цепочку, L представляет собой атом водорода или метокси, Alk и Alk', каждый, представляют собой (C₁-C₄)алкил, и Y представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из группы, состоящей из 1,2-этилена, 1,3-пропилена, 1,4-бутилена и 2-окса-1,3-пропилена; соответствующий противоион представляет собой фармацевтически приемлемый анион, такой как анион хлора, брома, иода, тартрата, гидротартрата, сукцината, малеата, фумарата, сульфата, гидросульфата или метилсульфата; n и m независимо равны нулю или 1;

X представляет собой (C₂-C₃)алкиленовую группу;

R₁ и R₂, каждый, представляют собой фенил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 2-тиенил, и когда R представляет собой радикал (a), также каждый представляют собой (C₁-C₄)алкил;

R₃ представляет собой H или OH или только, когда R представляет собой радикал (a), также COOAlk группы, Alk представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу.

Примерами нсПАХС описанной выше формулы II, применяющимися для приготовления лекарственных средств для лечения деменции типа болезни Альцгеймера, в комбинации с ИАХЭ, являются

анизотропина метилбромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = H; n=1; m=0; R₁=R₂=n-C₃H₇; R₃=H];

циклотропия бромид [R = (a), A=CH₃, A'=изопропил, L = H; n=1; m=0; R₁= фенил; R₂= циклопентил; R₃= H];

флутропия бромид [R = (a), A = CH₃, A' = 2-фторэтил, L = H; n = 1; m = 0; R₁ = R₂ = фенил; R₃ = OH];

гоматропия метилбромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = H; n = 1; m = 0; R₁=фенил; R₂ = R₃ = H];

синтропия бромид; [R = (a), A = CH₃, A'=изопропил, L = H; n=1; m = 0; R₁ = R₂ = n-C₃H₇; R₃=H];

тематропия метилсульфат [R = (a), A=A'=CH₃, L = H; n = 1; m = 0; R₁=фенил; R₂ = COOC₂H₅; R₃=H];

тропензилина бромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = метокси; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил, R₃=OH];

троспия хлорид [R = (a), A + A' = 1,4-бутилен, L=H; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

клидиния бромид [R = (b)-3-, Alk = метил; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

дроклидиния бромид [R = (b)-3-, Alk = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=OH];

бензилония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = этил; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

бензопиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n = 1; m = 0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

циклопиррония бромид [R = (c)-3-, Alk = метил и Alk' = этил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=H];

гликопиррония бромид (гликопирролат) [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=H];

гетерония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=2-тиенил; R₃=OH];

гексопиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=H];

оксипиррония бромид [R = (c)-2-, оба Alk и Alk'=метил; n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=OH];

ритропиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=OH];

этипияриодид [R = (d), Alk=метил, Y=1,2-этилен; n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

фенклексония метилсульфат [R = (d), Alk=CH₃, Y=1,3-пропилен; n=0; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=1-циклогексенил; R₃=H];

трицикламола хлорид (проциклидина метохлорид) [R = (d), Alk=метил, Y=1,2-этилен; n=0; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=OH];

тиемония иодид [R = (d), Alk=метил, Y=2-окса-1,3-пропилен; n=0; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=2-тиенил; R₃=OH];

гексазония иодид [R = (e); n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁ = фенил; R₂ = циклогексил; R₃ = H]; и

оксизония иодид [R = (e); n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=ОН.

нсПАХС, выбранные из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата (солифенацин) или его фармацевтически приемлемых солей или соединений, 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)-спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия) и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопирролия), являются особенно предпочтительными.

Солифенацин и его фармацевтически приемлемые соли и соединения, включая его четвертичные аммониевые соли, и их получение описаны в US 6017927. Способы получения и очистки солифенацина и его солей, в частности солифенацина сукцината, описаны, например, в WO 2007/076116, WO 2009/139002, WO 2011/003624 и WO 2012/001481.

Пропиверин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности его гидрохлорид, описаны в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063 (A), KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR 20110111782 (A) и в WO 2011/114195. Четвертичные соли пропиверина, а именно (C₁-C₄)алкил пропивериния галогениды, можно получить реакцией 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидина (свободное основание пропиверина) с (C₁-C₄)алкил галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом), а исходное свободное основание пропиверина можно получить в качестве неочищенного продукта, как описано в WO 2011/114195 или гидролизом пропиверина гидрохлорида, который является легкодоступным продажным продуктом, который также можно получить, как описано, например, в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063 (A) KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR 20110111782 (A) или в указанном выше WO 2011/114195. На практике, водную суспензию пропиверина гидрохлорида обрабатывают неорганическим основанием, и свободное основание пропиверина выделяют экстракцией органическим растворителем и упариванием растворителя, а остаток вводят в реакцию с (C₁-C₄)алкил (предпочтительно метил) галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом) в спиртовом растворе и выделяют выпадающий в осадок 1-алкил-1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиния галогенид.

Фармацевтически приемлемые соли троспия, в частности его хлорид, можно получить, как описано в US 3480626, а другие фармацевтически приемлемые соли троспия, в частности тартрат, малеат, фумарат и сукцинат, описаны в US 2006/0293356.

Фармацевтически приемлемые соли гликопиррония, в частности бромид, можно получить, как описано в US 2956062.

Троспий представляет собой нсПАХС длительного действия, абсорбируемое количество которого имеет среднее время полужизни в плазме крови около 18 ч. Солифенацина сукцинат представляет собой другое нсПАХС длительного действия; время полувывода солифенацина после хронического дозирования составляет примерно 45-68 ч (таблетки VESICare®).

Также могут применяться в качестве нсПАХС другие четвертичные аммониевые соли или сульфониевые соли представленной выше формулы II, такие как четвертичные соли гоматропина, четвертичные соли анизотропина, четвертичные соли клидиния, четвертичные соли бензилона, но у них короткое время полужизни.

Согласно настоящему изобретению для обеспечения нейропротективного действия нсПАХС параллельно или последовательно вводят вместе с описанными выше ИАХЭ, в суточной дозировке от более 200 до 800% рекомендованной дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинэргической терапии.

В предпочтительном варианте осуществления троспия хлорид в суточной дозировке от более 80 до 320 мг в виде НВ препарата или от более 120 до 480 мг в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцинат в суточной дозировке от более 20 до 80 мг в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорид в суточной дозировке от более 60 до 120 мг в виде НВ или ЗВ препарата и гликопирролий в суточной дозировке от 8,2 до 64 мг в виде НВ- или ЗВ-препарата, позволяют вводить дозировки ИАХЭ, которые в 2,5-7 раз выше их максимальных рекомендованных дозировок, для создания в крови концентраций ИАХЭ, недостижимых с гипотетическими идентичными дозировками ИАХЭ, вводимыми отдельно или в комбинации с более низкими дозировками нсПАХС.

В частности, указанные выше суточные дозировки троспия хлорида, солифенацина сукцината, пропиверина гидрохлорида или гликопирролия бромид делают возможным безопасное введение донепезила гидрохлорида при суточной дозировке от 25 до 151 мг; ривастигмина гидротартрата при суточной дозировке от 30 до 93 мг; галантамина гидробромид при суточной дозировке от 60 до 224 мг и гуперзина А в дозировке до 4,8 мг, без вызывания наиболее опасных побочных эффектов указанного ИАХЭ.

Для предназначаемого использования нсПАХС вводят в состав фармацевтических композиций, содержащих в качестве действующего вещества указанный нсПАХС в смеси с фармацевтическим носителем.

В брендовых или дженериковых нсПАХС, применяемых в антихолинэргической терапии, например, анизотропина гидробромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 50 мг; бутилскополамина бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной до-

зировой 20 мг; циметропия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 50 мг; клидиния бромид доступен в единичных лекарственных формах, содержащих также 2,5 мг хлордиаэпоксида, в максимальной дозировке 5 мг; гликопирролия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 2 мг; отилония бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 40 мг; прифиния бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 60 мг; пропиверина гидрохлорид доступен в единичных лекарственных формах с немедленным высвобождением в максимальной дозировке 15 мг и в единичных лекарственных формах с замедленным высвобождением в максимальной дозировке 30 мг; солифенацина сукцинат доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 10 мг; тимепидия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 30 мг; тропсия хлорид доступен в единичных лекарственных формах с немедленным высвобождением в максимальной дозировке 20 мг и в единичной лекарственной форме с замедленным высвобождением в максимальной дозировке 60 мг и валетамата бромид доступен в единичных лекарственных формах, содержащих также 325 мг парацетамола, в максимальной дозировке 10 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению для применения в целях индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией, как проиллюстрировано выше, содержат нсПАХС, например, выбранный из группы, состоящей из перечисленных в предыдущем абзаце, в дозировке от более 200 до 800%, преимущественно от 210 до 800%, предпочтительно от 250 до 800% от максимальной дозировки, указанной в предыдущем абзаце, в смеси с фармацевтическим носителем.

Например, указанные фармацевтические композиции содержат нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из анизотропина гидробромида в количестве от более 100 до 400 мг, предпочтительно от 110 до 400 мг; бутилскополамина бромида в количестве от более 40 до 160 мг, предпочтительно от 44 до 160 мг; циметропия бромида в количестве от более 100 до 400 мг, предпочтительно от 110 до 400 мг; клидиния бромида в количестве от более 10 до 40 мг, предпочтительно от 11 до 40 мг; гликопирролия бромида в количестве от более 4 до 16 мг, предпочтительно от 4,2 до 16 мг; отилония бромида в количестве от более 80 до 320 мг, предпочтительно от 84 до 320 мг; прифиния бромида в количестве от более 60 до 240 мг, предпочтительно от 63 до 240 мг; пропиверина гидрохлорида в количестве от более 30 до 240 мг, предпочтительно от 31,5 до 240 мг; солифенацина сукцината в количестве от более 20 до 80 мг, предпочтительно от 21 до 80 мг; тимепидия бромида в количестве от более 60 до 240 мг, предпочтительно от 63 до 240 мг; тропсия хлорида в количестве от более 40 до 480 мг, предпочтительно от 42 до 480 мг; и валетамата бромида в количестве от более 20 до 80 мг, предпочтительно от 21 до 80 мг; в смеси с фармацевтическим носителем.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из гликопирролия бромида в количестве от 4,1 до 16 мг, предпочтительно от 4,1 до 12 мг, в виде НВ препарата; гликопирролия бромида в количестве от 8 до 64 мг, предпочтительно от 16 до 64 мг, в виде ЗВ препарата; тропсия хлорида в количестве от 42 до 160 мг, предпочтительно от 60 до 160 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, в виде НВ препарата; тропсия хлорида в количестве от 126 до 480 мг, предпочтительно от 160 до 480 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцината в количестве от 21 до 80 мг, предпочтительно от 25 до 80 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 31,5 до 120 мг, предпочтительно от 35 до 120 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, в виде НВ препарата; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 61,5 до 240 мг, предпочтительно от 65 до 240 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, в виде ЗВ препарата.

Описанная выше комбинация синергетического действия нсПАХС (только периферическое) и ИАХЭ (и центральное, и периферическое), индуцирующая теоретически бесконечное увеличение дозировок пары нсПАХС/ИАХЭ без нежелательных побочных эффектов периферических антихолинергических средств, делает возможным лечение пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, посредством сверхвысоких дозировок нсПАХС и ИАХЭ и борьбу с нейродегенерацией. Таким образом, указанные фармацевтические композиции могут применяться для индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят дозировку ИАХЭ, которая в 2,5-7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

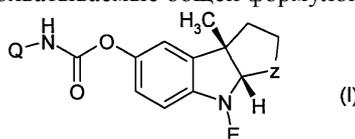
Так, например, описанные выше фармацевтические композиции, содержащие нсПАХС, могут применяться в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с донепезила гидрохлоридом, при дозировке от 25 до 151 мг; ривастигмином или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с ривастигмина гидротартратом, при дозировке ривастигмина от 30 до 93 мг; и галантамином или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с галантамина гидробромидом, при дозировке галантамина от 60 до 224 мг, для индуцирования нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции, приготовленные с использованием нсПАХС согласно настоящему изобретению, присутствуют в единичных лекарственных

формах, содержащих также другие действующие вещества, в частности ИАХЭ в указанных выше сверхвысоких дозировках, для обеспечения нейропротективного действия и борьбы с нейродегенерацией у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера.

В. ИАХЭ.

Предпочтительные ИАХЭ представляют собой соединения, применяемые в настоящее время или протестированные для описанного показания, такие как 1,2,3,4-тетрагидро-9-акридинамин (такрин), 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента[b]хинолин (ипидакрин); (\pm)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1Н-инден-1-он (донепезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидрохлорид, 3-[2-(1-бензил-4-пиперидил)этил]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,2-f]-1,2-бензизоксазол-6-он (икопезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности малеат, 3-[1-бензилпиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)пропан-1-он (занапезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности фумарат, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенил карбамат (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидро(2R,3R)-тарtrat, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6Н-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ол (галантамин) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидробромид; (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,10-триен-5-он (гуперзин А), и фенсерин и его аналоги, охватываемые общей формулой I



где Q представляет собой фенильную группу, опционально замещенную (C₁-C₄)алкилом или метоксигруппой, Z представляет собой атом кислорода или серы или радикал N-E', E и E' независимо представляют собой атом водорода или метильную группу, необязательно замещенную фенильной или бензильной группой;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ИАХЭ формулы (I), описанные в US 6683105, представляют собой фенсерин (Q = фенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); (-)-N¹,N⁸-биснорфенсерин (Q = фенил; E = H; Z = N-H); 4'-метоксифенсерин (Q = 4'-метоксифенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); (-)-N¹,N⁸-бисбензилнорфенсерин (Q = фенил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); толсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₃); N¹-бензилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₂-C₆H₅); N¹-фенетилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₂-CH₂-C₆H₅); N¹-нортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-H); N⁸-бензилнортолсерин (Q = о-толил; E = N-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-фенетилнортолсерин (Q = о-толил; E = N-CH₂-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-нортолсерин (Q = о-толил; E = H; Z = N-CH₃); N¹,N⁸-биснортолсерин (Q = о-толил; E = H; Z = N-H); (-)-N¹,N⁸-бисбензилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); цимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); N¹-бензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₂-C₆H₅); N¹-фенетилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₂-CH₂-C₆H₅); N¹-норцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-H); N⁸-бензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = N-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-фенетилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = N-CH₂CH₂C₆H₅; Z = NCH₃); N⁸-норцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = H; Z = N-CH₃); N¹,N⁸-биснорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = H; Z = N-H); (-)-N¹,N⁸-бисбензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); тиацимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = S); тиатолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = S).

Донепезила гидрохлорид, ривастигмина гидро(2R,3R)-тарtrat и галантамина гидробромид являются предпочтительными ИАХЭ, фенсерина тарtrat и гуперзин А также являются предпочтительными ИАХЭ для улучшения состояния при деменции по типу болезни Альцгеймера, согласно настоящему изобретению. Конкретнее, все соли, сольваты, аналоги, производные и пролекарства донепезила, ривастигмина, галантамина, фенсерина и гуперзина А представляют собой ИАХЭ, которые могут применяться в способе по настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению ИАХЭ при использовании в дозировке в 2,5-7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки для пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с нсПАХС в указанных выше дозировках хорошо переносятся и обнаруживаются в крови указанных пациентов в концентрациях, намного превышающих ожидаемые при вводимых дозировках, например в 2,5 раза больше максимальной рекомендованной дозировки ИАХЭ, достаточной для индуцирования нейропротективного действия. Однако настоящее изобретение охватывает безопасное введение даже более высоких дозировок указанного ИАХЭ, обеспечивая значительно усиленное поступление ацетилхолина в ЦНС и, как следствие, способность указанного пациента бороться с нейродегенерацией.

Из предпочтительных ИАХЭ донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, в частности донепезила гидрохлорид, при дозе от 25 до 151 мг; ривастигмин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности ривастигмина гидротарtrat, при суточной пероральной дозировке в пересчете на ривастигмин от 30 до 84 мг или при суточной чрезкожной дозировке в пересчете на ривастигмин от 30 мг/24

ч до 93 мг/24 ч и галантамин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности галантамина гидробромид, при дозировке в пересчете на галантамин от 60 до 224 мг; и гуперзин А при дозировке от 0,45 до 4,8 мг дают очень высокие концентрации в крови, обеспечивая нейропротективное действие, когда нсПАХС параллельно или последовательно вводится совместно в суточной дозировке от более 200 до 800% от дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинэргической терапии. В частности, указанный нсПАХС выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых солей троспия, фармацевтически приемлемых солей гликопирролия, солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей и пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой донепезила гидрохлорид, который вводят в суточной дозировке от 25 до 151 мг, и указанный нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат, который вводят в суточной дозировке от 21 до 80 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой галантамин в виде гидробромида, который вводят в суточной дозировке от 60 до 224 мг, и указанный нсПАХС представляет собой пропиверин в виде гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 61 до 240 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой ривастигмин в виде гидротартрата, который вводят в суточной дозировке от 30 до 93 мг, и указанный нсПАХС выбран из группы, состоящей из троспия хлорида, который вводят в суточной дозировке от 80 до 480 мг; пропиверина гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 61 до 240 мг; и солифенацина сукцината, который вводят в суточной дозировке от 21 до 80 мг.

ИАХЭ вводят в составе фармацевтических композиций, в которых действующее вещество находится в смеси с фармацевтическим носителем. Указанные композиции могут представлять собой композиции, находящиеся в коммерческих брендовых или дженериковых продуктах.

В свете высоких дозровок, которые можно вводить согласно настоящему изобретению, ИАХЭ можно вводить в состав новых композиций. Например, донепезила гидрохлорид можно вводить перорально один раз в день в составе композиции, содержащей донепезила гидрохлорид в количестве от 25 до 151 мг, в смеси с фармацевтическим носителем; ривастигмин можно вводить перорально два раза в день в составе композиции, содержащей ривастигмина гидротартрат в количестве в пересчете на ривастигмин от 15 до 42 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; и галантамин можно вводить перорально два раза в день в составе композиции, содержащей галантамина гидробромид в количестве в пересчете на галантамин от 40 до 112 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата, или один раз в день в составе фармацевтической композиции, содержащей галантамина гидробромид в количестве в пересчете на галантамин от 60 до 224 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата.

Как указано выше, сверхвысокую дозировку ИАХЭ можно вводить пациенту, страдающему деменцией по типу болезни Альцгеймера, без параллельного вызывания побочных эффектов холинэргических средств, посредством одновременного введения нсПАХС в указанной выше дозировке указанному пациенту, при этом единственным сохраняющимся побочным эффектом является тошнота/рвота. Этот побочный эффект можно ослабить введением неантихолинэргического противорвотного средства (наПРС).

Можно применять любое противорвотное средство, практически лишенное эффектов центральных антихолинэргических средств, для блокировки тошноты вследствие сверхвысоких дозровок ИАХЭ, вводимых согласно настоящему изобретению. Список типичных наПРС, подходящих для такого применения, представлен в WO 2011/034568. Предпочтительными наПРС являются домперидон при суточной дозировке от 10 до 80 мг, метоклопрамид при суточной дозировке от 10 до 60 мг, апрепитант при дозе от 40 до 125 мг; алосетрон, вводимый перорально в 0,5-мг или в 1-мг таблетках в дозировке 0,5-1 мг, один или два раза в день; доласетрона мезилат, вводимый перорально в 50-мг или в 100-мг таблетках, в суточной дозировке 100 мг; гранисетрон, вводимый перорально в 1-мг или в 2-мг таблетках, в дозировке 1 мг два раза в день или 2 мг один раз в день, или вводимый парэнтерально в виде 3-мг/1-мл раствора для внутримышечных инъекций или в виде 3 мг/3-мл раствора для внутривенных инъекций; ондансетрон, вводимый перорально в 4-мг или в 8-мг таблетках при дозе от 4 до 24 мг; палонсетрон, вводимый в виде 0,25-мг/5-мл раствора методом внутривенной инъекции в дозировке 0,25 мг; рамосетрон, вводимый перорально или внутривенно в дозировке 5 мг; и трописетрон, вводимый или внутривенно в виде 2-мг/2-мл или 5-мг/5-мл раствора в дозировке 2 или 5 мг, или вводимый перорально в виде 5-мг капсул в дозировке 5 мг; указанные выше дозировки относятся к содержанию свободного основания 5-НТЗ-антагониста, если не указано иное.

С. Комбинации с фиксированной дозировкой.

Как указано выше, нсПАХС можно вводить в состав фармацевтических композиций, содержащих также ИАХЭ.

Таким образом, в настоящем изобретении описана также фармацевтическая единичная лекарственная форма, в особенности пригодная для создания высоких и даже очень высоких концентраций ИАХЭ в крови человека, которая содержит

(а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина, фармацевтически приемлемых со-

лей солифенацина, пропиверина, фармацевтически приемлемых солей пропиверина, четвертичных солей тропсия, четвертичных солей клидиния, четвертичных солей бензилония и четвертичных солей гликопиррония, в количестве от более 200 до 800% максимального количества, содержащегося в коммерческих продуктах для антихолинэргической терапии; и

(b) ИАХЭ, выбранный из группы, состоящей из (\pm)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1Н-инден-1-она (донепезил) и его фармацевтически приемлемых солей, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенил карбамата (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемых солей, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6H-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ола (галантамин) и его фармацевтически приемлемых солей и (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,10-триен-5-она (гуперзин А), в количестве в 2,5-7 раз выше максимального количества, содержащегося в коммерческих продуктах, для лечения деменции по типу Альцгеймера.

Предпочтительный компонент (a) представляет собой фармацевтически приемлемую соль тропсия, в особенности тропсия хлорид, сукцинат, малеат, фумарат или тарترات, фармацевтически приемлемую соль солифенацина, в особенности его соединения с янтарной кислотой 1:1 (солифенацина сукцинат), фармацевтически приемлемую соль пропиверина, в особенности его гидрохлорид, фармацевтически приемлемую соль гликопирролия, в особенности гликопиррония бромид; фармацевтически приемлемую соль оксифенциклимина, в особенности его гидрохлорид, или фармацевтически приемлемую соль толтеродина, в особенности его L-гидротарترات.

Предпочтительные компоненты (b) представляют собой донепезила гидрохлорид, ривастигмина гидротарترات, галантамина гидробромид и гуперзин А.

Более конкретно, нсПАХС компонент (a) выбран из группы, состоящей из тропсия хлорида в количестве от 42 до 480 мг, преимущественно от 50 до 480 мг, предпочтительно от 60 до 480 мг на дозированную единицу, солифенацина сукцината в количестве от 21 до 80 мг, преимущественно от 22,5 до 80 мг, предпочтительно от 25 до 80 мг на дозированную единицу; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 31,5 до 240 мг, преимущественно от 32,25 до 240 мг, предпочтительно от 35 до 240 мг на дозированную единицу. Компонент (a), выбранный из группы, состоящей из тропсия хлорида в количестве от 42 до 160 мг, предпочтительно от 60 до 160 мг, в виде НВ препарата; гликопиррония бромида в количестве от 4,1 до 16 мг, предпочтительно от 4,5 до 12 мг, в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 31,5 до 120 мг, предпочтительно от 35 до 120 мг, в виде НВ препарата, тропсия хлорида в количестве от 126 до 480 мг, предпочтительно от 160 до 480 мг, в виде ЗВ препарата; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 61,5 до 240 мг, предпочтительно от 65 до 240 мг, в виде ЗВ препарата; является особенно предпочтительным.

ИАХЭ компонент (b) выбран из группы, состоящей из донепезила гидрохлорида в количестве от 25 до 151 мг, предпочтительно от 57,5 до 151 мг на дозированную единицу; ривастигмина в виде его гидротартрата в количестве от 15 до 93 мг, предпочтительно от 24 до 93 мг на дозированную единицу; галантамина в виде его гидробромида в количестве от 40 до 224 мг на дозированную единицу; и гуперзина А в количестве от 150 мкг до 1,2 мг, предпочтительно от 200 мкг до 1,2 мг на дозированную единицу. Компонент (b), выбранный из группы, состоящей из ривастигмина (в виде гидротартрата) в виде НВ препарата для перорального приема, содержащего от 15 до 42 мг действующего вещества; галантамина (в виде гидробромида) в виде НВ препарата, содержащего от 40 до 112 мг действующего вещества; ривастигмина (в виде гидротартрата) в виде ЗВ препарата в виде пластыря, высвобождающего от 30 мг/24 ч до 93 мг/24 ч действующего вещества; и галантамина (в виде гидробромида) в виде ЗВ препарата, содержащего от 60 до 168 мг действующего вещества; является особенно предпочтительным.

Единичная лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой таблетку, капсулу, заранее отмеренный объем жидкого раствора или суспензии для перорального введения или пластырь для чрезкожного введения. В указанной единичной лекарственной форме нсПАХС и ИАХЭ могут быть смешаны друг с другом или быть разделены в соответствии с известными технологическими решениями, в смеси с фармацевтическим носителем в составе фармацевтической композиции.

Компонент (a) и компонент (b) смешаны с обычными фармацевтическими носителями для известных препаратов, предназначенных для перорального применения, где указанные компоненты смешаны друг с другом или разделены, например, в двух таблетках, помещенных в капсулу, или находятся в капсуле, разделенной на два отделения, или входят в состав многослойной (двуслойной) таблетки, где оба компонента находятся в НВ- или ЗВ-форме, или один из двух компонентов находится в НВ-форме, а другой в ЗВ-форме, в соответствии с известными технологическими решениями.

Фармацевтические носители и растворители представляют собой обычно используемые для приготовления композиций для перорального, буккального и парэнтерального, в частности чрезкожного, введения. Подходящие единичные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки или грануляты в саше, и надлежащим образом отмеряемые растворы или суспензии для перорального введения, а также пластыри для чрезкожного введения.

Компонент (a) и компонент (b) могут также присутствовать в форме одного из их комплексов с

циклодекстрином, например α -циклодекстрином, β -циклодекстрином, γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

Компонент (а) и компонент (b) могут также вводиться в состав микрокапсул, при необходимости, с одним или более носителями или вспомогательными средствами.

Для перорального введения компонент (а) и компонент (b), совместно или по отдельности, вводят в состав путем смешивания действующего вещества с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, позволяющими вводить указанные действующие вещества в состав таблеток, драже, распадающихся во рту таблеток, капсул, жидких растворов или суспензий, сиропов и т.д.

Носители для НВ-таблеток включают, например, крахмалы, целлюлозу и ее производные; лубриканты, такие как тальк, стеариновая кислота или стеарат магния; разбавители, такие как тальк, порошкообразная целлюлоза, лактоза, крахмалы, такие как маисовый или кукурузный крахмал, маннит, сорбит; разрыхлители, такие как микрокристаллическая целлюлоза или кросповидон; лубриканты, такие как полиэтиленгликоль или стеарат магния; лиганды, такие как метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота, альгинаты; подсластители, такие как сахароза, декстроза, маннит, сахарин; или ароматизаторы, такие как натуральные или синтетические масла.

Носители для распадающихся во рту таблеток включают, например, лубриканты, структурообразователи, подсластители, ароматизаторы или разрыхлители, а также средства, улучшающие всасывание компонентов (а) и (b) в слизистую ротовой полости, такие как сорбит, маннит, лактоза и целлюлоза.

Носители для жидких, обычно водных, суспензий или растворов включают, например, антиоксиданты, такие как метабисульфит натрия или сульфит натрия, загустители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон, консерванты, такие как метилпарабен, этилпарабен, натрия этилендиаминотетраацетат, натрия бензоат или соль щелочного металла и сорбиновой кислоты, а также ароматизаторы и подсластители.

Подсластители, содержащиеся в распадающихся во рту таблетках и жидких суспензиях или растворах, могут быть натуральными, опционально восстанавливающими, сахарами, такими как сахароза, декстроза, ксилит, маннит или сорбит, или синтетическим веществом, таким как сахаринат натрия или аспартам.

Ароматизаторы представляют собой фармацевтически приемлемые вкусоароматические добавки из синтетических и натуральных масел, последние экстрагируют из растений, листьев, цветов, фруктов и их комбинаций, таких как корица, мята, анис и листья лимона, горький миндаль, цитрусовые фрукты, в частности апельсин и/или лимон, липовое и грейпфрутовое масло. Также предпочтительно могут применяться ароматы шоколада, ванили или эвкалипта и эфирные масла фруктов, в частности яблока, груши, персика, клубники, вишни, абрикоса, апельсина, лимона и винограда.

Композиция по настоящему изобретению может быть в форме капсулы, содержащей две таблетки, как описано выше в настоящем тексте, одна из которых содержит компонент (а), а другая содержит компонент (b).

Комбинации нсПАХС/ИАХЭ можно вводить в состав таблеток, в которых один или оба указанных компонента входят в состав препарата с замедленным высвобождением, например, в виде дисперсии указанного компонента в гидроксипропилметил целлюлозе или в покрытой пленке микрогрануле. Предпочтительно ИАХЭ в составе ЗВ-препарата находится в ядре, и нсПАХС в составе НВ-препарата находится во внешнем слое многослойных таблеток, в которых, например, и ядро, и внешний слой покрыты пленкой. Аналогично, можно применять капсулы, изготовленные из двух отдельных частей, одна из которых содержит компонент (а), в составе НВ- или ЗВ-препарата, и вторая содержит компонент (b), в составе НВ- или ЗВ-препарата.

Носители и растворители для ЗВ-препаратов включают замедляющие вещества, такие как полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза или натрия карбоксиметилцеллюлоза; смолы; воски; глицериды или алифатические спирты, или их смеси.

В частности, единичные лекарственные формы по настоящему изобретению содержат представитель, выбранный из группы, состоящей из троспия хлорида, солифенацина сукцинат и пропиверина гидрохлорида, в качестве нсПАХС, и представитель, выбранный из группы, состоящей из донепезила гидрохлорида, в количестве от 25 до 151 мг; ривастигмина гидротартрата в количестве в пересчете на ривастигмин от 15 до 42 мг; галантамина гидробромида в количестве в пересчете на галантамин от 40 до 112 мг; и гуперзин А в количестве от 150 мкг до 1.2 мг, в качестве ИАХЭ.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания компонента (а) и компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения и применяют для индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят указанный ИАХЭ.

Предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 42 до 160 мг,

предпочтительно от 80 до 160 мг тропия хлорида в качестве компонента (а) и от 15 до 42 мг, предпочтительно от 18 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) или от 40 до 84 мг, предпочтительно от 42 до 84 мг галантамина (в виде гидробромида) в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 21 до 80 мг, предпочтительно от 25 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 70 мг, предпочтительно от 40 до 70 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 40 до 60 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 31,5 до 120 мг, предпочтительно от 35 до 120 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и от 15 до 42 мг, предпочтительно от 18 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) или от 40 до 112 мг, предпочтительно от 42 до 112 мг галантамина (в виде гидробромида) в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 35 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и 25 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другой частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 75 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и 60 мг галантамина (в виде гидробромида) в качестве компонента (b), в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Согласно другому варианту осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания компонента (а) с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетке (таблетка А), и компонент (b) отдельно смешивают с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетке (таблетка В) и помещают таблетку А и таблетку В в капсулу для перорального введения, как описано, например, в GB 1204580 или в US 2007/0224259.

Предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 31,5 до 40 мг пропиверина гидрохлорида, в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую от 25 до 35 мг ривастигмина (в виде гидротартрата), в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 4,1 мг до 16 мг гликопирролия бромида, в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую от 25 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата); в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 6 мг гликопирролия бромида, в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую 30 мг ривастигмина (в виде гидротартрата); в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Согласно другому варианту осуществления композиции согласно настоящему изобретению вводят в состав двуслойной таблетки, которая высвобождает две дозировки лекарственных средств, при этом высвобождение лекарственного средства из одного слоя, содержащего лекарственное средство, не зависит от высвобождения лекарственного средства из второго слоя, содержащего лекарственное средство, как описано, например, в WO 2006/089493. Предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 21 до 40 мг солифенацина сукцината, в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ) и слоя В, содержащего от 25 до 50 мг донепезила гидрохлорида, в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой единичные лекарственные формы, состоящие из таблеток, содержащих от 21 до 40 мг солифенацина сукцината в качестве

компонента (а); и от 25 до 50 мг, предпочтительно от 37,5 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ-препарата для перорального введения.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны единичные лекарственные формы, состоящие из таблеток, содержащих 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 50 мг, предпочтительно от 37,5 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем, в виде препарата для перорального введения, принимаемого один раз в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны единичные лекарственные формы для перорального введения, состоящие из таблеток, содержащих от 21 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 151 мг, предпочтительно от 57,5 до 151 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем, в виде препарата для перорального введения, принимаемого один раз в день.

III. Третий аспект настоящего изобретения.

В третьем аспекте в настоящем изобретении описан улучшенный способ увеличения эффективности и продолжительности действия существующей холинэргической терапии деменции по типу болезни Альцгеймера путем снижения побочных эффектов, ограничивающих применяемую дозировку, при холинэргическом лечении указанной деменции по типу болезни Альцгеймера, которые являются результатом сопутствующей избыточной стимуляции холинэргических рецепторов ПНС. Лекарственные средства, селективно ингибирующие активацию всех или почти всех мускариновых рецепторов в ПНС, но не в ЦНС, наблюдающуюся в результате терапии холиномиметиками, имеют потенциал снижения побочных эффектов так, чтобы стало возможным введение более высоких дозировок холиномиметиков, что даст более высокую и продолжительную эффективность в борьбе с деменцией при меньшем уровне периферических побочных эффектов. Путем комбинирования в одной дозированной форме холиномиметиков с замедленным высвобождением и периферических антихолинэргических средств, обладающих предпочтительной продолжительностью фармакологического действия, достигается также дополнительное преимущество для пациентов, заключающееся в ещё большей продолжительности действия.

В частности, в настоящем изобретении описан способ увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека, включающий введение указанному человеку дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз выше дозировки, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с дозировкой нсПАХС, которая по меньшей мере такая же, предпочтительно по меньшей мере в 2 раза, предпочтительно в 2-8 раз выше дозировки, применяемой в антихолинэргической терапии.

Более конкретно, в настоящем изобретении описан способ увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека, включающий введение указанному человеку дозировки нсПАХС, выбранного из группы, состоящей из солифенацина, фармацевтически приемлемых солей и соединений солифенацина, фармацевтически приемлемых солей троспия, фармацевтически приемлемых солей гликопирролия, пропиверина и фармацевтически приемлемых солей пропиверина, где указанный нсПАХС вводят в дозировке, которая по меньшей мере такая же и до восьми раз выше дозировки, применяемой для антихолинэргической терапии, предпочтительно при дозировке в 2-8 раз, предпочтительно в 2,5-8 раз выше дозировки, применяемой для антихолинэргической терапии, в комбинации с дозировкой указанного ИАХЭ, которая в 2,5-7 раз выше дозировки, используемой для лечения деменции по типу болезни Альцгеймера. Указанный человек может представлять собой пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера. Фармацевтически приемлемые соли пропиверина и солифенацина включают четвертичные соли пропиверина и солифенацина, в частности его метилхлорид, метилиодид и метилбромид.

Этот обнаруженный факт является неожиданным, поскольку повышение содержания лекарственного средства в крови обычно также повышает риск побочных эффектов, в то время как в случае комбинированного введения нсПАХС/ИАХЭ согласно настоящему изобретению наиболее общие и опасные побочные эффекты подавляются.

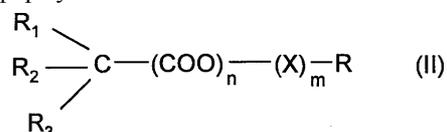
В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей, пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых солей троспия, в количестве от более 200 до 800% максимального количества указанного нсПАХС, содержащегося в композициях, показанных для антихолинэргической терапии, для применения с целью увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека, которому вводят дозировку ИАХЭ, составляющую от 250 до 700% максимальной рекомендованной дозировки указанного ИАХЭ.

А. нсПАХС.

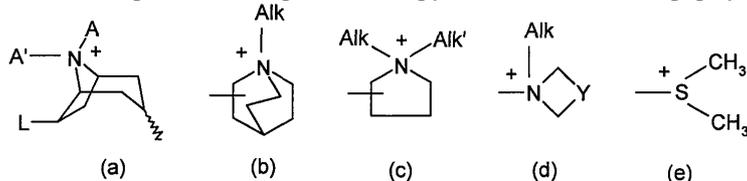
Предпочтительно применяемые нсПАХС представляют собой четвертичные аммониевые нсПАХС, сульфониевые нсПАХС, (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолин-карбоксилат (солифенацин) и его фармацевтически приемлемые соли, (1-метилпиперидин-4-ил) 2,2-ди(фенил)-2-пропоксиацетат (пропиверин) и его фармацевтически приемлемые соли, 1,4,5,6-тетрагидро-1-метилпиримидин-2-илметил α -циклогексил- α -гидрокси- α -фенилацетат (оксифенциклимин) и его фармацевтически приемлемые соли, (R)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин (толтеродин) и его фармацевтически приемлемые соли. Указанные нсПАХС предпочтительно яв-

ляются соединениями с длительностью действия по меньшей мере 6 ч, преимущественно от 8 до 24 ч, более преимущественно от 10 до 24 ч, предпочтительно от 12 до 24 ч, хотя нсПАХС, имеющие подходящую продолжительность действия, соответствующую длительности действия вводимому параллельно ИАХЭ, также могут успешно применяться.

Особенно предпочтительные четвертичные аммониевые нсПАХС или сульфониевые нсПАХС представляют собой соединения формулы II



где R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из формул (a)-(e)



A представляет собой метил, и A' представляет собой (C₁-C₄)алкильную или 2-фторэтильную группу, или A и A' формируют 1,4-бутиленовую или 1,5-пентиленовую цепочку, L представляет собой атом водорода или метокси, Alk и Alk', каждый, представляет собой (C₁-C₄)алкил, и Y представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из группы, состоящей из 1,2-этилена, 1,3-пропилена, 1,4-бутилена и 2-окса-1,3-пропилена; соответствующий противоион представляет собой фармацевтически приемлемый анион, такой как анион хлора, брома, иода, тартрата, гидротартрата, сукцината, малеата, fumarата, сульфата, гидросульфата или метилсульфата;

n и m независимо равны нулю или 1;

X представляет собой (C₂-C₃)алкиленовую группу;

R₁ и R₂, каждый, представляют собой фенил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 2-тиенил, и когда R представляет собой радикал (a), также каждый представляют собой (C₁-C₄)алкил;

R₃ представляет собой H или OH или только, когда R представляет собой радикал (a), также COOAlk группу, Alk представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу.

Примерами нсПАХС описанной выше формулы II, применяющимися для приготовления лекарственных средств для лечения деменции типа болезни Альцгеймера в комбинации с ИАХЭ, являются анизотропина метилбромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = H; n=1; m=0; R₁=R₂=n-C₃H₇; R₃=H];

циклотропия бромид [R = (a), A=CH₃, A'=изопропил, L = H; n = 1; m = 0; R₁ = фенил; R₂ = циклопентил; R₃=H];

флутропия бромид [R = (a), A=CH₃, A'=2-фторэтил, L = H; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃= OH];

гоматропина метилбромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = H; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=R₃=H];

синтропия бромид; [R = (a), A=CH₃, A'=изопропил, L = H; n=1; m=0; R₁=R₂=n-C₃H₇; R₃=H];

тематропия метилсульфат [R = (a), A=A'=CH₃, L=H; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=COOC₂H₅; R₃=H];

тропензилина бромид [R = (a), A=A'=CH₃, L = метокси; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил, R₃=OH];

троспия хлорид [R = (a), A + A' = 1,4-бутилен, L=H; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

клидиния бромид [R = (b)-3-, Alk = метил; n=1; m=0; R₁= R₂=фенил; R₃=OH];

дроклидиния бромид [R = (b)-3-, Alk = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=OH];

бензилония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = этил; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

бензопиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=R₂=фенил; R₃=OH];

циклопиррония бромид [R = (c)-3-, Alk = метил, и Alk' = этил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклопентил; R₃=H];

гликопиррония бромид (гликопирролат) [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁ = фенил; R₂=циклопентил; R₃=H];

гетерония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил n=1; m=0; R₁ = фенил; R₂ = 2-тиенил; R₃=OH];

гексопиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=H];

оксипиррония бромид [R = (c)-2-, оба Alk и Alk'=метил; n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=OH];

ритропиррония бромид [R = (c)-3-, оба Alk и Alk' = метил; n=1; m=0; R₁ = фенил; R₂ = циклопентил; R₃=OH];

этипирия иодид [R = (d), Alk= метил, Y=1,2-этилен; n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁ = R₂= фенил; R₃= OH];

фенклексония метилсульфат [R = (d), Alk=CH₃, Y=1,3-пропилен; n=0; m=1; X=1,2-этилен; R₁= фенил; R₂=1-циклогексенил; R₃=H];

трицикламола хлорид (проциклидина метохлорид) [R = (d), Alk=метил, Y=1,2-этилен; n=0; m=1;

X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=ОН];

тиемония иодид [R = (d), Alk=метил, Y=2-окса-1,3-пропилен; n=0; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=2-тиенил; R₃=ОН];

гексазония иодид [R = (e); n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁= фенил; R₂ = циклогексил; R₃ = Н]; и

оксизония иодид [R = (e); n=1; m=1; X=1,2-этилен; R₁=фенил; R₂=циклогексил; R₃=ОН.

нсПАХС, выбранные из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата (солифенацин) или его фармацевтически приемлемых солей или соединений, 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-н-пропокси)ацетокси]пиперидина (пропиверин) и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых солей 3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)спиро[бицикло[3.2.1]октан-8,1'-пирролидин]-1'-ия (троспия) и фармацевтически приемлемых солей 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетокси)-1,1-диметилпирролидиния (гликопирролия), являются особенно предпочтительными.

Солифенацин и его фармацевтически приемлемые соли и соединения, включая его четвертичные аммониевые соли, и их получение описаны в US 6017927. Способы получения и очистки солифенацина и его солей, в частности солифенацина сукцината, описаны, например, в WO 2007/076116, WO 2009/139002, WO 2011/003624 и WO 2012/001481.

Пропиверин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности его гидрохлорид, описаны в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063 (A), KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR 20110111782 (A) и в WO 2011/114195. Четвертичные соли пропиверина, а именно (C₁-C₄)алкил пропивериния галогениды, можно получить реакцией 1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидина (свободное основание пропиверина) с (C₁-C₄)алкил галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом), а исходное свободное основание пропиверина можно получить в качестве неочищенного продукта, как описано в WO 2011/114195, или гидролизом пропиверина гидрохлорида, который является легкодоступным продажным продуктом, который также можно получить, как описано, например, в DD 106643, CN 1285348, CN 102218063 (A) KR 2005-0011138, KR 2005-0011139, KR 20110111782 (A) или в указанном выше WO 2011/114195. На практике водную суспензию пропиверина гидрохлорида обрабатывают неорганическим основанием, и свободное основание пропиверина выделяют экстракцией органическим растворителем и упариванием растворителя, а остаток вводят в реакцию с (C₁-C₄)алкил (предпочтительно метил) галогенидом (хлоридом, бромидом или иодидом) в спиртовом растворе, и выделяют выпадающий в осадок 1-алкил-1-метил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиниягалогенид.

Фармацевтически приемлемые соли троспия, в частности его хлорид, можно получить как описано в US 3480626, а другие фармацевтически приемлемые соли троспия, в частности тартрат, малеат, фумарат и сукцинат, описаны в US 2006/0293356.

Фармацевтически приемлемые соли гликопирролия, в частности бромид, можно получить, как описано в US 2956062.

Троспий представляет собой нсПАХС длительного действия, абсорбируемое количество которого имеет среднее время полужизни в плазме крови около 18 ч. Солифенацина сукцинат также представляет собой нсПАХС длительного действия; время полувывода которого весьма продолжительное, особенно после продолжительного введения.

Также могут применяться в качестве нсПАХС другие четвертичные аммониевые соли или сульфониновые соли представленной выше формулы II, такие как четвертичные соли гоматропина, четвертичные соли анизотропина, четвертичные соли клидиния, четвертичные соли бензилония, но у них короткое время полужизни.

Согласно настоящему изобретению для повышения концентрации ИАХЭ в крови, нсПАХС параллельно или последовательно вводят вместе с описанными выше ИАХЭ, в суточной дозировке от 100 до 800% дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинэргической терапии.

В предпочтительном варианте осуществления троспия хлорид в суточной дозировке от 40 до 320 мг в виде НВ препарата или от 60 до 480 мг в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцинат в суточной дозировке от 10 до 80 мг в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорид в суточной дозировке от 30 до 240 мг в виде НВ или ЗВ препарата; и гликопирролий в суточной дозировке от 8 до 64 мг в виде НВ или ЗВ препарата делают возможным введение дозировок ИАХЭ, которые в 2,5-4 раза и до 7 раз выше их максимальных рекомендованных дозировок для достижения очень высоких концентраций ИАХЭ в крови, недостижимых с гипотетическими идентичными дозировками ИАХЭ, вводимыми отдельно или в комбинации с более низкими дозировками нсПАХС.

В частности, указанные выше суточные дозировки троспия хлорида, солифенацина сукцината, пропиверина гидрохлорида или гликопирролия бромида делают возможным безопасное введение донепезила гидрохлорида при суточной дозировке от 25 до 151 мг; ривастигмина гидротартрата при суточной дозировке от 30 до 126 мг и галантамина гидробромида при суточной дозировке от 60 до 224 мг и гуперзина А в дозировке до 4,8 мг без вызывания наиболее опасных побочных эффектов указанного ИАХЭ.

Для предназначенного использования нсПАХС вводят в состав фармацевтических композиций, содержащих в качестве действующего вещества указанный нсПАХС в смеси с фармацевтическим носителем.

В брендовых или дженериковых нсПАХС, применяемых в антихолинэргической терапии, например, анизотропина гидробромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 50 мг; бутилскополамина бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 20 мг; циметропия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 50 мг; клидиния бромид доступен в единичных лекарственных формах, содержащих также 2,5 мг хлордиаэпоксида, в максимальной дозировке 5 мг; гликопирролия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 2 мг; отилопия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 40 мг; прифиния бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 60 мг; пропиверина гидрохлорид доступен в единичных лекарственных формах с немедленным высвобождением в максимальной дозировке 15 мг и в единичных лекарственных формах с замедленным высвобождением в максимальной дозировке 30 мг; солифенацина сукцинат доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 10 мг; тимепидия бромид доступен в единичных лекарственных формах с максимальной дозировкой 30 мг; тропсия хлорид доступен в единичных лекарственных формах с немедленным высвобождением в максимальной дозировке 20 мг и в единичной лекарственной форме с замедленным высвобождением в максимальной дозировке 60 мг; и валетамата бромид доступен в единичных лекарственных формах, содержащих также 325 мг парацетамола, в максимальной дозировке 10 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в целях индуцирования высоких и очень высоких концентраций ИАХЭ в крови, как проиллюстрировано выше, содержит нсПАХС, например, выбранный из группы, состоящей из перечисленных в предыдущем абзаце, в дозировке от 100 до 800%, предпочтительно от 200 до 800% от максимальной дозировки, указанной в предыдущем абзаце, в смеси с фармацевтическим носителем.

Например, указанная фармацевтическая композиция для индуцирования высоких и очень высоких концентраций ИАХЭ в крови при введении человеку, которому вводят даже единичную дозировку ИАХЭ, содержит нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из анизотропина гидробромида в количестве от 50 до 400 мг, предпочтительно от 100 до 400 мг; бутилскополамина бромида в количестве от 20 до 160 мг, предпочтительно от 40 до 160 мг; циметропия бромида в количестве от 50 до 400 мг, предпочтительно от 100 до 400 мг; клидиния бромида в количестве от 5 до 40 мг, предпочтительно от 10 до 40 мг; гликопирролия бромида в количестве от 2 до 16 мг, предпочтительно от 4 до 16 мг; отилопия бромида в количестве от 40 до 320 мг, предпочтительно от 80 до 320 мг; прифиния бромида в количестве от 30 до 240 мг, предпочтительно от 60 до 240 мг; пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, предпочтительно от 30 до 240 мг; солифенацина сукцината в количестве от 10 до 80 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг; тимепидия бромида в количестве от 30 до 240 мг, предпочтительно от 60 до 240 мг; тропсия хлорида в количестве от 20 до 480 мг, предпочтительно от 40 до 480 мг и валетамата бромида в количестве от 10 до 80 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг; в смеси с фармацевтическим носителем.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из гликопирролия бромида в количестве от 2 до 16 мг, предпочтительно от 4 до 12 мг, в виде НВ препарата; гликопирролия бромида в количестве от 4 до 64 мг, предпочтительно от 8 до 64 мг, в виде ЗВ препарата; тропсия хлорида в количестве от 20 до 160 мг, предпочтительно от 40 до 160 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; тропсия хлорида в количестве от 60 до 480 мг, предпочтительно от 120 до 480 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата; солифенацина сукцината в количестве от 10 до 80 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 120 мг, предпочтительно от 30 до 120 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 30 до 240 мг, предпочтительно от 60 до 240 мг, в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата; для применения в целях индуцирования высоких и даже очень высоких концентраций ИАХЭ в крови человека, которому вводят сверхвысокую дозировку указанного ИАХЭ.

Описанная выше комбинация синергетического действия нсПАХС (только периферическое) и ИАХЭ (и центральное, и периферическое), индуцирующая теоретически бесконечное увеличение дозировок пары нсПАХС/ИАХЭ без нежелательных побочных эффектов периферических антихолинэргических средств, делает возможным достижение очень высоких концентраций указанного ИАХЭ в крови. Таким образом, указанные фармацевтические композиции могут применяться для увеличения концентрации ИАХЭ в крови человека, включая пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, которому вводят дозировку указанного ИАХЭ, которая в 2,7-7 раз выше его максимальной рекомендованной дозировки, что влечет за собой улучшенный терапевтический ответ.

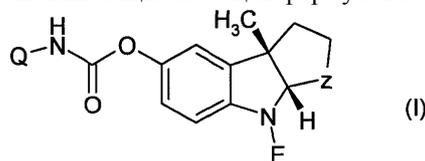
Так, например, описанные выше фармацевтические композиции, содержащие нсПАХС, могут применяться в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с донепезила гидрохлоридом, при дозировке от 25 до 151 мг; ривастигмином или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с ривастигмина гидротартратом, при дозировке в пересчете на ривастигмин от 30 до 126 мг и галантамином или его фармацевтически приемлемой солью, в частности с галантамина гидробромидом, при дозировке в пересчете на галантамин от 60 до 224 мг для индуцирования очень вы-

сокой концентрации ИАХЭ в крови.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции, приготовленные с использованием нсПАХС согласно настоящему изобретению, присутствуют в единичных лекарственных формах, содержащих также другие действующие вещества, в частности ИАХЭ в указанных выше сверхвысоких дозировках, для увеличения концентрации ИАХЭ в крови у человека, в частности у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера.

В. ИАХЭ.

Предпочтительные ИАХЭ представляют собой соединения, применяемые в настоящее время или протестированные для описанного показания, такие как 1,2,3,4-тетрагидро-9-акридинамин (такрин), 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента[b]хинолин (ипидакрин); (\pm)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1Н-инден-1-он (донепезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидрохлорид, 3-[2-(1-бензил-4-пиперидил)этил]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,2-f]-1,2-бензизоксазол-6-он (икопезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности малеат, 3-[1-бензилпиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)пропан-1-он (занапезил) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности фумарат, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенил карбамат (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидро(2R,3R)-тарtrate, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6Н-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ол (галантамин) и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидробромид; (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}] тридека-2(7),3,10-триен-5-он (гуперзин А) и фенсерин и его аналоги, охватываемые общей формулой I



где Q представляет собой фенильную группу, опционально замещенную (C₁-C₄)алкилом или метоксигруппой, Z представляет собой атом кислорода или серы или радикал N-E', E и E' независимо представляют собой атом водорода или металльную группу, необязательно замещенную фенильной или бензильной группой; и его фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ИАХЭ формулы (I), описанные в US 6683105, представляют собой фенсерин (Q = фенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); (-)-N¹,N⁸-биснорфенсерин (Q = фенил; E = H; Z = N-H); 4'-метоксифенсерин (Q = 4'-метоксифенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); (O)-N¹,N⁸-бисбензилнорфенсерин (Q = фенил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); толсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₃); N¹-бензилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₂-C₆H₅); N¹-фенетилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-CH₂-CH₂-C₆H₅); N¹-нортолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = N-H); N⁸-бензилнортолсерин (Q = о-толил; E = N-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-фенетилнортолсерин (Q = о-толил; E = N-CH₂-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-нортолсерин (Q = о-толил; E = H; Z = N-CH₃); N¹,N⁸-биснортолсерин (Q = о-толил; E = H; Z = N-H); (-)-N¹,N⁸-бисбензилнортолсерин (Q = о-толил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); цимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₃); N¹-бензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₂-C₆H₅); N¹-фенетилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-CH₂-CH₂-C₆H₅); N¹-норцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = N-H); N⁸-бензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = N-CH₂-C₆H₅; Z = N-CH₃); N⁸-фенетилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = N-CH₂CH₂C₆H₅; Z = NCH₃); N⁸-норцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = H; Z = N-CH₃); N¹,N⁸-биснорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = H; Z = N-H); (-)-N¹,N⁸-бисбензилнорцимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₂C₆H₅; Z = N-CH₂C₆H₅); тиацимсерин (Q = п-изопропилфенил; E = CH₃; Z = S); тиатолсерин (Q = о-толил; E = CH₃; Z = S).

Донепезила гидрохлорид, ривастигмина гидро (2R,3R)-тарtrate и галантамина гидробромид являются предпочтительными ИАХЭ, фенсерина тарtrate и гуперзин А также являются предпочтительными ИАХЭ для улучшения состояния при деменции по типу болезни Альцгеймера, согласно настоящему изобретению. Конкретнее, все соли, сольваты, аналоги, производные и пролекарства донепезила, ривастигмина, галантамина, фенсерина и гуперзина А представляют собой ИАХЭ, которые могут применяться в способе по настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению ИАХЭ при использовании в дозировке в 2,5-7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки для человека, в частности для пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с нсПАХС в указанных выше дозировках, хорошо переносятся и обнаруживаются в крови указанных пациентов в концентрациях, намного превышающих ожидаемые при вводимых дозировках. Однако настоящее изобретение охватывает безопасное введение даже более высоких дозировок указанного ИАХЭ, обеспечивая значительно усиленное поступление ИАХЭ в ЦНС.

Из предпочтительных ИАХЭ донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, в частности донепезила гидрохлорид, при дозировке от 25 до 151 мг; ривастигмин или его фармацевтически прием-

лемая соль, в частности ривастигмина гидротартрат, при дозировке в пересчете на ривастигмин от 30 до 126 мг; галантамин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности галантамина гидробромид, при дозировке в пересчете на галантамин от 60 до 224 мг и гуперзин А при дозировке от 0,45 до 4,8 мг дают очень высокие концентрации ИАХЭ в крови, когда нсПАХС параллельно или последовательно вводится совместно в суточной дозировке, составляющей от 100 до 800% дозировки указанного нсПАХС, применяемой в антихолинэргической терапии. В частности, указанный нсПАХС выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых солей троспия, солифенацина и его фармацевтически приемлемых солей и пропиверина и его фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой донепезила гидрохлорид, который вводят в суточной дозировке от 25 до 151 мг, и указанный нсПАХС представляет собой солифенацина сукцинат, который вводят в суточной дозировке от 10 до 80 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой галантамин в виде гидробромида, который вводят в суточной дозировке от 60 до 224 мг, и указанный нсПАХС представляет собой пропиверин в виде гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 15 до 240 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный ИАХЭ представляет собой ривастигмин в виде гидротартрата, который вводят в суточной дозировке от 30 до 126 мг, и указанный нсПАХС выбран из группы, состоящей из троспия хлорида, который вводят в суточной дозировке от 40 до 480 мг; гликопирролия бромида, который вводят в суточной дозировке от 8 до 64 мг; пропиверина гидрохлорида, который вводят в суточной дозировке от 15 до 240 мг; и солифенацина сукцината, который вводят в суточной дозировке от 10 до 80 мг.

ИАХЭ вводят в составе фармацевтических композиций, в которых действующее вещество находится в смеси с фармацевтическим носителем. Указанные композиции могут представлять собой композиции, находящиеся в коммерческих брендовых или дженериковых продуктах.

В свете высоких дозровок, которые можно вводить согласно настоящему изобретению, ИАХЭ можно вводить в состав новых композиций. Например, донепезила гидрохлорид можно вводить перорально один раз в день в составе композиции, содержащей донепезила гидрохлорид в количестве от 25 до 151 мг в смеси с фармацевтическим носителем; ривастигмин можно вводить перорально два раза в день в составе композиции, содержащей ривастигмина гидротартрат в количестве в пересчете на ривастигмин от 15 до 42 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата; и галантамин можно вводить перорально два раза в день в составе композиции, содержащей галантамина гидробромид в количестве в пересчете на галантамин от 40 до 112 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата, или один раз в день в составе фармацевтической композиции, содержащей галантамина гидробромид в количестве в пересчете на галантамин от 60 до 224 мг в смеси с фармацевтическим носителем в виде ЗВ препарата.

Как указано выше, сверхвысокую дозировку ИАХЭ можно вводить человеку, в частности пациенту, страдающему деменцией по типу болезни Альцгеймера, без параллельного вызывания побочных эффектов холинэргических средств, посредством одновременного введения нсПАХС в указанной выше дозировке указанному человеку или пациенту, при этом единственным сохраняющимся побочным эффектом является тошнота/рвота. Этот побочный эффект можно ослабить введением неантихолинэргического противорвотного средства (наПРС).

Можно применять любое противорвотное средство, практически лишенное эффектов центральных антихолинэргических средств, для блокировки тошноты вследствие сверхвысоких дозровок ИАХЭ, вводимых согласно настоящему изобретению.

Список типичных наПРС, подходящих для такого применения, представлен в WO 2011/034568. Предпочтительными наПРС являются домперидон при суточной дозировке от 10 до 80 мг, метоклопрамид при суточной дозировке от 10 до 60 мг, апрепитант при дозе от 40 до 125 мг; алосетрон, вводимый перорально в 0,5-мг или в 1-мг таблетках в дозировке 0,5-1 мг, один или два раза в день; доласетрон мезилат, вводимый перорально в 50-мг или в 100-мг таблетках, в суточной дозировке 100 мг; гранисетрон, вводимый перорально в 1-мг или в 2-мг таблетках, в дозировке 1 мг два раза в день или 2 мг один раз в день, или вводимый парентерально в виде 3-мг/1-мл раствора для внутримышечных инъекций или 3 мг/3-мл раствора для внутривенных инъекций; ондансетрон, вводимый перорально в 4-мг или в 8-мг таблетках при дозе от 4 до 24 мг; палонсетрон, вводимый в виде 0,25-мг/5-мл раствора внутривенной инъекцией в дозировке 0,25 мг; рамосетрон, перорально или внутривенно вводимый в дозировке 5 мг; и трописетрон, вводимый внутривенно в виде 2-мг/2-мл или 5-мг/5-мл раствора в дозировке 2 или 5 мг, или вводимый перорально в 5-мг капсуле в дозировке 5 мг; указанные выше дозировки относятся к содержанию свободного основания 5-НТЗ-антагониста, если не указано иное.

С. Комбинации с фиксированной дозировкой.

Как указано выше, нсПАХС можно вводить в состав фармацевтических композиций, содержащих также ИАХЭ.

Таким образом, в настоящем изобретении описана также фармацевтическая единичная лекарственная форма, в особенности пригодная для создания высоких и даже очень высоких концентраций ИАХЭ в

крови человека, которая содержит

(а) нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из солифенацина, фармацевтически приемлемых солей солифенацина, пропиверина, фармацевтически приемлемых солей пропиверина, четвертичных солей тропсия, четвертичных солей клидиния, четвертичных солей бензилония и четвертичных солей гликопиррония, в количестве от 100 до 800% максимального количества, содержащегося в коммерческих продуктах для антихолинэргической терапии; и

(б) ИАХЭ, выбранный из группы, состоящей из (\pm)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1Н-инден-1-она (донепезил) и его фармацевтически приемлемых солей, (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенил карбамата (ривастигмин) и его фармацевтически приемлемых солей, 4aS,6R,8aS-3-метокси-11-метил-4a,5,9,10,11,12-гексагидрокси-6H-бензофуоро[3a,3,2-e,f]бензазепин-6-ола (галантамин) и его фармацевтически приемлемых солей и (1R,9S,13E)-1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1,0^{2,7}]тридека-2(7),3,10-триен-5-она (гуперзин А), в количестве в 2,5-7 раз выше максимального количества, содержащегося в коммерческих продуктах для лечения деменции по типу Альцгеймера.

Предпочтительный компонент (а) представляет собой фармацевтически приемлемую соль тропсия, в особенности тропсия хлорид, сукцинат, малеат, фумарат или тарترات, фармацевтически приемлемую соль солифенацина, в особенности его соединение с янтарной кислотой 1:1 (солифенацина сукцинат), фармацевтически приемлемую соль пропиверина, в особенности его гидрохлорид, фармацевтически приемлемую соль гликопирролия, в особенности гликопиррония бромид; фармацевтически приемлемую соль оксифенциклимина, в особенности его гидрохлорид, или фармацевтически приемлемую соль толтеродина, в особенности его L-гидротарترات.

Предпочтительные компоненты (б) представляют собой донепезила гидрохлорид, ривастигмина гидротарترات, галантамина гидробромид и гуперзин А.

Более конкретно, нсПАХС компонент (а) выбран из группы, состоящей из тропсия хлорида, в количестве от 20 до 480 мг, преимущественно от 40 до 480 мг, предпочтительно от 60 до 480 мг на дозированную единицу, солифенацина сукцината в количестве от 10 до 80 мг, преимущественно от 15 до 80 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг на дозированную единицу; и пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 240 мг, преимущественно от 20 до 240 мг, предпочтительно от 30 до 240 мг на дозированную единицу. Компонент (а), выбранный из группы, состоящей из тропсия хлорида в количестве от 40 до 160 мг, предпочтительно от 60 до 160 мг в виде НВ препарата; пропиверина гидрохлорида в количестве от 15 до 120 мг, предпочтительно от 30 до 120 мг в виде НВ препарата, тропсия хлорида в количестве от 60 до 480 мг, предпочтительно от 120 до 480 мг в виде ЗВ препарата; гликопиррония бромида в количестве от 4,1 до 16 мг, предпочтительно от 4,5 до 12 мг в виде НВ препарата и пропиверина гидрохлорида в количестве от 30 до 240 мг, предпочтительно от 60 до 240 мг в виде ЗВ препарата; является особенно предпочтительным.

ИАХЭ компонент (б) выбран из группы, состоящей из донепезила гидрохлорида в количестве от 25 до 151 мг, предпочтительно от 57,5 до 151 мг на дозированную единицу; ривастигмина в виде его гидротартрата в количестве от 15 до 126 мг, предпочтительно от 24 до 126 мг на дозированную единицу; галантамина в виде его гидробромида в количестве от 40 до 224 мг на дозированную единицу; и гуперзина А в количестве от 150 мкг до 1,2 мг, предпочтительно от 200 мкг до 1,2 мг на дозированную единицу. Компонент (б), выбранный из группы, состоящей из ривастигмина (в виде гидротартрата) в виде НВ препарата для перорального приема, содержащего от 15 до 42 мг действующего вещества; галантамина (в виде гидробромида) в виде НВ препарата, содержащего от 40 до 112 мг действующего вещества; ривастигмина (в виде гидротартрата) в виде ЗВ препарата в виде пластыря, высвобождающего от 45 мг/24 ч до 126 мг/24 ч действующего вещества; и галантамина (в виде гидробромида) в виде ЗВ препарата, содержащего от 60 до 168 мг действующего вещества; является особенно предпочтительным.

Единичная лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой таблетку, капсулу, заранее отмеренный объем жидкого раствора или суспензии для перорального введения, или пластырь для трансдермального введения. В указанной единичной лекарственной форме нсПАХС и ИАХЭ могут быть смешаны друг с другом или быть разделены, в соответствии с известными технологическими решениями, в смеси с фармацевтическим носителем в составе фармацевтической композиции.

Компонент (а) и компонент (б) смешаны с обычными фармацевтическими носителями для известных препаратов, предназначенных для перорального применения, где указанные компоненты смешаны друг с другом или разделены, например, в двух таблетках, помещенных в капсулу, или находятся в капсуле, разделенной на два отделения, или входят в состав многослойной (двуслойной) таблетки, где оба компонента находятся в НВ- или ЗВ-форме, или один из двух компонентов находится в НВ-форме, а другой в ЗВ-форме, в соответствии с известными технологическими решениями.

Фармацевтические носители и растворители представляют собой обычно используемые для приготовления композиций для перорального, буккального и парентерального, в частности трансдермального, введения. Подходящие единичные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки или грануляты в саше, и надлежащим образом отмеряемые растворы или суспензии для перорального введения, а также пластыри для

чрезкожного введения.

Компонент (а) и компонент (b) могут также присутствовать в форме одного из их комплексов с циклодекстрином, например α -циклодекстрином, β -циклодекстрином, γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

Компонент (а) и компонент (b) могут также вводиться в состав микрокапсул, при необходимости, с одним или более носителями или вспомогательными средствами.

Для перорального введения компонент (а) и компонент (b), совместно или по отдельности, вводят в состав путем смешивания действующего вещества с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, позволяющими вводить указанные действующие вещества в состав таблеток, драже, распадающихся во рту таблеток, капсул, жидких растворов или суспензий, сиропов и т.д.

Носители для НВ-таблеток включают, например, крахмалы, целлюлозу и ее производные; лубриканты, такие как тальк, стеариновая кислота или стеарат магния; разбавители, такие как тальк, порошкообразная целлюлоза, лактоза, крахмалы, такие как маисовый или кукурузный крахмал, маннит, сорбит; разрыхлители, такие как микрокристаллическая целлюлоза или кросповидон; лубриканты, такие как полиэтиленгликоль или стеарат магния; лиганды, такие как метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, альгинатная кислота, альгинаты; подсластители, такие как сахароза, декстроза, маннит, сахарин; или ароматизаторы, такие как натуральные или синтетические масла.

Носители для распадающихся во рту таблеток включают, например, лубриканты, структурообразователи, подсластители, ароматизаторы или разрыхлители, а также средства, улучшающие всасывание компонентов (а) и (b) в слизистую ротовой полости, такие как сорбит, маннит, лактоза и целлюлоза.

Носители для жидких, обычно водных, суспензий или растворов включают, например, антиоксиданты, такие как метабисульфит натрия или сульфит натрия, загустители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон, консерванты, такие как метилпарабен, этилпарабен, натрия этилендиаминотетраацетат, натрия бензоат или соль щелочного металла и сорбиновой кислоты, а также ароматизаторы и подсластители.

Подсластители, содержащиеся в распадающихся во рту таблетках и жидких суспензиях или растворах, могут быть натуральными, опционально восстанавливающими, сахарами, такими как сахароза, декстроза, ксилит, маннит или сорбит, или синтетическим веществом, таким как сахаринат натрия или аспартам.

Ароматизаторы представляют собой фармацевтически приемлемые вкусоароматические добавки из синтетических и натуральных масел, последние экстрагируют из растений, листьев, цветов, фруктов и их комбинаций, таких как корица, мята, анис и листья лимона, горький миндаль, цитрусовые фрукты, в частности апельсин и/или лимон, липовое и грейпфрутовое масло. Также предпочтительно могут применяться ароматы шоколада, ванили или эвкалипта и эфирные масла фруктов, в частности яблока, груши, персика, клубники, вишни, абрикоса, апельсина, лимона и винограда.

Композиция по настоящему изобретению может быть в форме капсулы, содержащей две таблетки, как описано выше в настоящем тексте, одна из которых содержит компонент (а), а другая содержит компонент (b).

Комбинации нсПАХС/ИАХЭ можно вводить в состав таблеток, в которых один или оба указанных компонента входят в состав препарата с замедленным высвобождением, например, в виде дисперсии указанного компонента в гидроксипропилметилцеллюлозе или в покрытой пленкой микрогрануле. Предпочтительно ИАХЭ в составе ЗВ препарата находится в ядре, и нсПАХС в составе НВ препарата находится во внешнем слое многослойных таблеток, в которых, например, и ядро, и внешний слой покрыты пленкой. Аналогично, можно применять капсулы, изготовленные из двух отдельных частей, одна из которых содержит компонент (а), в составе НВ или ЗВ препарата, и вторая содержит компонент (b), в составе НВ или ЗВ препарата.

Носители и растворители для ЗВ препаратов включают замедляющие вещества, такие как полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза или натрия карбоксиметилцеллюлоза; смолы; воски; глицериды или алифатические спирты, или их смеси.

В частности, единичные лекарственные формы по настоящему изобретению содержат представитель, выбранный из группы, состоящей из троспия хлорида, солифенацина сукцинат и пропиверина гидрохлорида, в качестве нсПАХС, и представитель, выбранный из группы, состоящей из донепезила гидрохлорида в количестве от 25 до 151 мг; ривастигмина гидротартрата в количестве в пересчете на ривастигмин от 15 до 42 мг; галантамина гидробромида в количестве в пересчете на галантамин от 40 до 112 мг и гуперзина А в количестве от 150 мкг до 1,2 мг, в качестве ИАХЭ.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания компонента (а) и компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения и применяют для создания увеличенной концентрации ИАХЭ в плазме крови человека или у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера,

которому вводят указанный ИАХЭ.

Предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 20 до 160 мг, предпочтительно от 80 до 160 мг тропия хлорида в качестве компонента (а); и от 15 до 42 мг, предпочтительно от 18 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) или от 40 до 84 мг, предпочтительно от 42 до 84 мг галантамина (в виде гидробромида) в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

Другая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 10 до 80 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 70 мг, предпочтительно от 40 до 70 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

Частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 15 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 40 до 60 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

Другая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит от 15 до 120 мг, предпочтительно от 30 до 120 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и от 15 до 42 мг, предпочтительно от 18 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) или от 40 до 112 мг, предпочтительно от 42 до 112 мг галантамина (в виде гидробромида) в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

Частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 30 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и 25 мг ривастигмина (в виде гидротартрата), в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата.

Другой частный вариант композиции по настоящему варианту осуществления содержит 45 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а) и 60 мг галантамина (в виде гидробромида), в качестве компонента (b), где компоненты (а) и (b) смешаны друг с другом и с фармацевтическим носителем в виде 3В препарата.

Согласно другому варианту осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания компонента (а) с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетке (таблетка А), и компонент (b) отдельно смешивают с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетке (таблетка В), и помещают таблетку А и таблетку В в капсулу для перорального введения, как описано, например, в GB 1204580 или в US 2007/0224259. Предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 15 до 40 мг пропиверина гидрохлорида в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую от 25 до 35 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 2 до 16 мг гликопирролия бромида в качестве компонента (а), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую от 25 до 42 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Другая предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из мягких или твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 4 мг гликопирролия бромида в качестве компонента (а) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую 30 мг ривастигмина (в виде гидротартрата) в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Согласно другому варианту осуществления композиции согласно настоящему изобретению вводят в состав двуслойной таблетки, которая высвобождает две дозировки лекарственных средств, при этом высвобождение лекарственного средства из одного слоя, содержащего лекарственное средство, не зависит от высвобождения лекарственного средства из второго слоя, содержащего лекарственное средство, как описано, например, в WO 2006/089493. Предпочтительная композиция по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 10 до 40 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего от 25 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Согласно другому варианту осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав пластыря для чрезкожного введения. Особенно предпочтительные композиции по данному варианту осуществления представляют собой составы для чрезкожного пластыря, содержащие от 60 мг/24 ч до 480

мг/24 ч, предпочтительно от 160 мг/24 ч до 480 мг/24 ч троспия хлорида в качестве компонента (а); и от 45 мг/24 ч до 126 мг/24 ч, предпочтительно от 90 мг/24 ч до 126 мг/24 ч ривастигмина (в виде гидротартрата) в качестве компонента (b), с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, пригодным для системного чрезкожного введения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой единичные лекарственные формы, состоящие из таблеток, содержащих от 10 до 15 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а); и от 25 до 50 мг, предпочтительно от 37,5 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата для перорального введения.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны единичные лекарственные формы, состоящие из таблеток, содержащих 20 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 50 мг, предпочтительно от 37,5 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем, в виде препарата для перорального введения принимаемого один раз в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны единичные лекарственные формы для перорального введения, состоящие из таблеток, содержащих от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 25 до 151 мг, предпочтительно от 57,5 до 151 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b), в смеси с фармацевтическим носителем, в виде препарата для перорального введения, принимаемого один раз в день.

IV. Четвертый аспект настоящего изобретения.

В четвертом аспекте настоящего изобретения описана фармацевтическая композиция, содержащая солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль или соединение и наПРС, в смеси с фармацевтическим носителем.

Более конкретно, целью настоящего изобретения является разработка композиции, содержащей (а) (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилат (солифенацин) или его фармацевтически приемлемую соль или соединение в количестве, эквивалентном от 10 до 80 мг солифенацина сукцината; и (b) наПРС; в смеси с фармацевтическим наполнителем.

Солифенацин и его фармацевтически приемлемые соли и соединения, включая его четвертичные аммониевые соли, и их получение описаны в US 6017927. Способы получения и очистки солифенацина и его солей, в частности солифенацина сукцината, описаны, например, в WO 2007/076116, WO 2009/139002, WO 2011/003624 и WO 2012/001481.

Предпочтительно компонент (а) в данной композиции представляет собой солифенацина сукцинат в количестве от 10 до 80 мг, преимущественно от 11 до 80 мг, более преимущественно от 15 до 80 мг, предпочтительно от 21 до 80 мг, наиболее предпочтительно от 21 до 40 мг.

наПРС компонент (b) присутствует в количестве от 100 до 300% от количества указанного наПРС, содержащегося в качестве единственного действующего вещества в применяемых в настоящее время брендовых или дженериковых лекарственных средствах.

В предпочтительном варианте осуществления указанный компонент (b) представляет собой неантихолинергическое противорвотное средство, выбранное из группы, состоящей из (b1) 5HT₃-антагонистов, (b2) DA-антагонистов, (b3) H₁-антагонистов, (b4) каннабиноидов, (b5) апрепитанта. Типичные наПРС из перечисленных выше классов проиллюстрированы в WO 2011/034568.

Предпочтительный компонент (b) выбран из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности мезилат, в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид дигидрат, в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; галоперидол в количестве от 1 до 30 мг; хлорпромазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на хлорпромазин) от 25 до 75 мг; прохлорперазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности дималеат, в количестве (в пересчете на прохлорперазин) от 5 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности моногидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности моногидрохлорид и дигидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидромалат и гидрохлорид моногидрат, в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг; левосульприд в количестве от 25 до 300 мг; ализаприд и его фармацевтически приемлемые соли, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на ализаприд) от 50 до 150 мг; триметобензамид и его фармацевтически приемлемые соли, такие как моногидрохлорид, в количестве (в пересчете на триметобензамид) от 300 до 900 мг; меклизин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на меклизин) от 13 до 150 мг;

прометазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на прометазин) от 25 до 150 мг; дронабинол в количестве от 2,5 до 60 мг; набилон в количестве от 2 до 12 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

Предпочтительное неантихолинергическое противорвотное средство компонент (b) в указанной фармацевтической композиции выбрано из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; доласетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на доласетрон) от 50 мг до 300 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; бромоприд и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на бромоприд) от 10 до 30 мг; клебоприд и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на клебоприд) от 0,5 до 1,5 мг и апрепитант в количестве от 40 до 375 мг.

Предпочтительный компонент (b) представляет собой наПРС, выбранный из группы, состоящей из следующих соединений: алосетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в количестве (в пересчете на алосетрон) от 0,5 до 3 мг; гранисетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в частности гидрохлорид, в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг; ондансетрон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг; трописетрон и его фармацевтически приемлемые соли в количестве (в пересчете на трописетрон) от 5 до 15 мг; домперидон и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на домперидон) от 10 до 30 мг; метоклопрамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг.

Композиция, содержащая (a) солифенацина сукцинат в количестве от 10 до 80 мг, преимущественно от 11 до 80 мг, более преимущественно от 15 до 80 мг, предпочтительно от 21 до 80 мг, наиболее предпочтительно от 21 до 40 мг; и (b) наПРС, выбранный из группы, состоящей из гранистерона гидрохлорида в количестве (в пересчете на гранисетрон) от 1 до 3 мг, ондансетрона гидрохлорида дигидрата в количестве (в пересчете на ондансетрон) от 4 до 24 мг, домперидона в количестве от 10 до 30 мг и метоклопрамида моногидрохлорида моногидрата в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг и апрепитанта в количестве от 40 до 375 мг, в смеси с фармацевтическим носителем, является предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения; такая же композиция, где компонент (a) представляет собой солифенацина сукцинат в количестве от 10 до 30 мг, от 15 до 30 мг или от 21 до 30 мг, является особенно предпочтительной.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в состав единичных лекарственных форм для перорального введения, предпочтительно в состав препаратов для немедленного высвобождения.

Единичная лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой таблетку, капсулу или заранее отмеренное количество гранулята для перорального введения, включающие компонент (a) и компонент (b). В указанной единичной лекарственной форме солифенацин и наПРС могут быть смешаны друг с другом или отделены друг от друга в соответствии с известными технологическими решениями, в смеси с фармацевтическим носителем в составе фармацевтической композиции.

Компонент (a) и компонент (b) смешивают с обычными фармацевтическими носителями в составе известных препаратов для перорального введения, где указанные компоненты смешаны друг с другом или отделены друг от друга, например находятся в двух таблетках, заключенных в капсулу, или находятся в капсуле с двумя отделениями, или введены в состав многослойной (двуслойной) таблетки, где оба компонента находятся в форме для немедленного высвобождения, хотя в одном из слоев компонент (a) может находиться в НВ-форме, и компонент (b) может быть в ЗВ-форме, в соответствии с известными технологическими решениями.

Фармацевтические носители и растворители представляют собой обычно используемые для приготовления композиций для перорального, буккального и парэнтерального, в частности чрезкожного, введения. Подходящие единичные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки или грануляты в саше, и надлежащим образом отмеряемые растворы или суспензии для перорального введения, а также пластыри для чрезкожного введения.

Компонент (a) и компонент (b) могут также присутствовать в форме одного из их комплексов с циклодекстрином, например α -циклодекстрином, β -циклодекстрином, γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

Компонент (a) и компонент (b) могут также вводиться в состав микрокапсул, при необходимости, с одним или более носителями или вспомогательными средствами.

Для перорального введения компонент (а) и компонент (b), совместно или по отдельности, вводят в состав путем смешивания действующего вещества с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, позволяющими вводить указанные действующие вещества в состав таблеток, драже, распадающихся во рту таблеток, капсул и т.д.

Носители для НВ-таблеток включают, например, крахмалы, целлюлозу и ее производные; лубриканты, такие как тальк, стеариновая кислота или стеарат магния; разбавители, такие как тальк, порошкообразная целлюлоза, лактоза, крахмалы, такие как маисовый или кукурузный крахмал, маннит, сорбит; разрыхлители, такие как микрокристаллическая целлюлоза или кросповидон; лубриканты, такие как полиэтиленгликоль или стеарат магния; лиганды, такие как метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота, альгинаты; подсластители, такие как сахароза, декстроза, маннит, сахарин; или ароматизаторы, такие как натуральные или синтетические масла.

Носители для распадающихся во рту таблеток включают, например, лубриканты, структурообразователи, подсластители, ароматизаторы или разрыхлители, а также средства, улучшающие всасывание компонентов (а) и (b) в слизистую ротовой полости, такие как сорбит, маннит, лактоза и целлюлоза.

Подсластители, содержащиеся в распадающихся во рту таблетках, могут быть натуральными, опционально восстанавливающими, сахарами, такими как сахароза, декстроза, ксилит, маннит или сорбит, или синтетическим веществом, таким как сахаринат натрия или аспартам.

Ароматизаторы представляют собой фармацевтически приемлемые вкусоароматические добавки из синтетических и натуральных масел, последние экстрагируют из растений, листьев, цветов, фруктов и их комбинаций, таких как корица, мята, анис и листья лимона, горький миндаль, цитрусовые фрукты, в частности апельсин и/или лимон, липовое и грейпфрутовое масло. Также предпочтительно могут применяться ароматы шоколада, ванили или эвкалипта и эфирные масла фруктов, в частности яблока, груши, персика, клубники, вишни, абрикоса, апельсина, лимона и винограда.

Композиция по настоящему изобретению может быть в форме капсулы, содержащей две таблетки, как описано выше в настоящем тексте, одна из которых содержит компонент (а), а другая содержит компонент (b).

Комбинацию солифенацин/наПРС можно вводить в состав таблеток, в которых один или оба указанных компонента входят в состав препарата с замедленным высвобождением, например, в виде дисперсии указанного компонента в гидроксипропилметил целлюлозе или в покрытой пленкой микрогрануле. В этом случае наПРС в составе ЗВ препарата находится в ядре, и нсПАХС в составе НВ препарата находится во внешнем слое многослойных таблеток, в которых, например, и ядро, и внешний слой покрыты пленкой. Аналогично, можно применять капсулы, изготовленные из двух отдельных частей, одна из которых содержит компонент (а), в составе НВ препарата, и вторая содержит компонент (b), в составе НВ или ЗВ препарата.

Предпочтительные препараты для замедленного высвобождения имеют форму пластыря для кожного введения, изготовленного в соответствии с известными технологиями, для введения композиции солифенацина/противорвотного средства непрерывно и через выбранный участок неповрежденной кожи контролируемым образом в течение протяженного периода времени, для создания высокой концентрации ИАХЭ в крови человека, в частности у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, при этом указанному человеку или пациенту вводят указанный ИАХЭ. Указанные высокие концентрации ИАХЭ в крови позволяют значительно повысить концентрации ИАХЭ в мозге для реализации нейропротективного действия.

Носители и растворители для ЗВ препаратов включают замедляющие вещества, такие как полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза или натрия карбоксиметилцеллюлоза; смолы; воски; глицериды или алифатические спирты, или их смеси.

В частности, единичные лекарственные формы по настоящему изобретению содержат солифенацин сукцинат, в количестве от 10 до 80 мг, и представитель, выбранный из группы, состоящей из домперидона в количестве от 10 до 30 мг; метоклопрамида моногидрохлорида моногидрата в количестве (в пересчете на метоклопрамид) от 10 до 30 мг; алосетрона гидрохлорида в количестве в пересчете на алосетрон от 0,5 до 3 мг), доласетрона мезилата, в количестве от 50 до 300 мг; гранисетрона гидрохлорида в количестве в пересчете на гранисетрон, от 1 до 3 мг; ондансетрона гидрохлорида моногидрата в количестве в пересчете на ондансетрон, от 4 до 24 мг; трописетрона гидрохлорида в количестве в пересчете на трописетрон от 5 до 15 мг и апрепитанта в количестве от 40 до 375 мг.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и наПРС в качестве компонента (b) вместе с фармацевтическим носителем и прессования в таблетку для немедленного высвобождения или помещения в мягкую или твердую капсулу для немедленного высвобождения.

Предпочтительная композиция солифенацина/гранисетрона по настоящему варианту осуществления содержит от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 1 до 3 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе пре-

немедленным высвобождением (НВ).

Четвертая предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по настоящему варианту осуществления содержит 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 10 мг домперидона в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Пятая предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по настоящему варианту осуществления содержит 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 20 мг домперидона в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Шестая предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по настоящему варианту осуществления содержит 40 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 20 мг домперидона в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Седьмая предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по настоящему варианту осуществления содержит 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 30 мг домперидона в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция солифенацина/метоклопрамида по настоящему варианту осуществления содержит от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и от 10 до 30 мг метоклопрамида в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Первая особенно предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 10 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Вторая особенно предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 15 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Третья предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 21 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Четвертая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Пятая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 25 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 20 мг домперидона в качестве компонента (b).

Шестая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 40 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 20 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Седьмая предпочтительная композиция по настоящему варианту осуществления содержит 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) и 30 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в качестве компонента (b) в виде смеси друг с другом и с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Согласно второму варианту осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в состав препарата путем смешивания солифенацина сукцината в качестве компонента (а) с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетках (таблетка А), и наПРС компонента (b), отдельно, с фармацевтическим носителем для немедленного или замедленного высвобождения в таблетках (таблетка В), и помещения таблетки А и таблетки В в капсулу для перорального приема, как описано, например, в GB 1204580 или US 2007/0224259, получая таким образом единичную лекарственную форму для введения пациенту, страдающему деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Предпочтительная единичная лекарственная форма солифенацина/гранисетрона по данному варианту осуществления предпочтительно состоит из твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит таблетку А, содержащую от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (а) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ); и таблетку В, содержащую от 1 до 3 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида) в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Первая особенно предпочтительная единичная лекарственная форма солифенацина/гранисетрона по данному варианту осуществления содержит таблетку А, содержащую 10 мг солифенацина сукцината в

си с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего от 5 до 15 мг трописетрона в виде гидрохлорида в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция солифенацина/трописетрона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 10 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего 5 мг трописетрона в виде гидрохлорида в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего от 10 до 30 мг домперидона в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция солифенацина/домперидона по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 10 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего 10 мг домперидона, в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Предпочтительная композиция солифенацина/метоклопрамида по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего от 10 до 80 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего от 10 до 30 мг метоклопрамида в виде моногидрохлорида гидрата в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

Особенно предпочтительная композиция солифенацина/метоклопрамида по данному варианту осуществления состоит из слоя А, содержащего 10 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ), и слоя В, содержащего 10 мг метоклопрамида, в виде моногидрохлорида гидрата в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в составе препарата с немедленным высвобождением (НВ).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описаны единичные лекарственные формы, состоящие из таблеток, содержащих от 10 до 15 мг солифенацина сукцината в качестве компонента (a) и от 25 до 50 мг, предпочтительно от 37,5 до 50 мг донепезила гидрохлорида в качестве компонента (b) в смеси с фармацевтическим носителем в виде НВ препарата для перорального введения.

Описанные выше комбинированные фармацевтические композиции способны обеспечивать более высокую и продолжительную эффективность, а также меньшие побочные эффекты вводимого совместно ИАХЭ, благодаря тому, что они делают возможным безопасное и переносимое введение более высоких и потому более терапевтически эффективных количеств (от 2,5 до 7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки) указанных ИАХЭ людям, которым вводят указанный ИАХЭ. В частности, путем создания очень высокой концентрации в крови человека описанные выше комбинированные композиции обеспечивают повышенную концентрацию ИАХЭ в ЦНС у пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, которым вводят даже очень высокие дозировки ИАХЭ.

В частности, композиции по настоящему изобретению безопасны и эффективны при лечении пациентов, нуждающихся во вводе ИАХЭ, в частности пациентов, страдающих деменцией по типу болезни Альцгеймера, которым параллельно или последовательно вводят ИАХЭ, при приеме один раз в день.

Патологические состояния, которые лечат композицией по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию и другие хронические нарушения когнитивной и нейроповеденческой функции человека, которые лечат, в частности, фармацевтическими средствами, которые нацелены на усиление передачи нервных импульсов в мозге, опосредованной ацетилхолином.

Терапевтическую эффективность измеряют по степени уменьшения когнитивных и других нейроповеденческих нарушений, вызванных деменцией по типу болезни Альцгеймера, задокументированной в соответствии со стандартной шкалой.

Таким образом, в настоящем изобретении также описан способ индуцирования нейропротективного действия для осуществления данным образом борьбы с нейродегенерацией и, как следствие, замедления прогрессирования у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту суточной дозировки ИАХЭ, которая по меньшей мере в 2,5 раза и до 7 раз выше максимальной рекомендованной суточной дозировки указанного ИАХЭ, применяемой в лечении деменции по типу болезни Альцгеймера, в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей нсПАХС, выбранный из группы, состоящей из (1S)-(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил 3,4-дигидро-1-фенил-2(1H)-изохинолинкарбоксилата и его фармацевтически приемлемых солей и соединений в количестве, эквивалентном от 10 до 80 мг, преимущественно от 11 до 80 мг, предпочтительно от 21 до 80 мг, солифенацина сукцината; и (b) неантихолинэргическое противорвотное средство (наПРС); в смеси с фармацевтическим носителем. Указанная фармацевтическая композиция подробно проиллюстрирована в

тексте выше.

Примеры

Представленные далее примеры иллюстрируют различные аспекты настоящего изобретения.

Синтез пропивериния алкилгалогенида.

Пропиверина гидрохлорид (50 мг, 0,12 мМ) суспендируют в воде (10 мл). Добавляют 2М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл, 1,0 мМ) и реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в сухом этаноле (5 мл) и полученный этанольный раствор охлаждают до 0°C. Затем добавляют метил иодид (25 мл, 0,40 мМ) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре 18 ч (образуется белое твердое вещество). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшими количествами этанола и сушат в вакууме, получая 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиния иодид (метилпропивериния иодид) в виде белого твердого вещества (30 мг; выход: 48%). Температура плавления: 248-250°C. $[C_{24}H_{32}NO_3]^+$ 382.4 (m/z).

1H ЯМР 300 МГц (DMSO- D_6), δ : 0.84 (т, 3H, J = 7.5 Гц), 1.50 (кв, 2H, J1 = 7.5 Гц, J2 = 6.6 Гц), 1.82 (ушир.с, 2H), 2.06 (ушир.с, 2H), 2.91 (ушир.т, 2H, J = 9.3 Гц), 2.94 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 3.14 (т, 2H, J = 6.6 Гц), 3.35 (ушир.с, 2H), 5.00 (м, 1H), 7.37 (м, 10H).

Пример 1. Синтез пропивериния алкилгалогенида.

Пропиверина гидрохлорид (50 мг, 0,12 мМ) суспендируют в воде (10 мл). Добавляют 2М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл, 1,0 мМ) и реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в сухом этаноле (5 мл) и полученный этанольный раствор охлаждают до 0°C. Затем добавляют метил иодид (25 мл, 0,40 мМ) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре 18 ч (образуется белое твердое вещество). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшими количествами этанола и сушат в вакууме, получая 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиния иодид (метилпропивериния иодид) в виде белого твердого вещества (30 мг; выход: 48%). Температура плавления: 248-250°C. $[C_{24}H_{32}NO_3]^+$ 382.4 (m/z).

1H ЯМР 300 МГц (DMSO- D_6), δ : 0.84 (т, 3H, J = 7.5 Гц), 1.50 (кв, 2H, J1 = 7.5 Гц, J2 = 6.6 Гц), 1.82 (ушир.с, 2H), 2.06 (ушир.с, 2H), 2.91 (ушир.т, 2H, J = 9.3 Гц), 2.94 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 3.14 (т, 2H, J = 6.6 Гц), 3.35 (ушир.с, 2H), 5.00 (м, 1H), 7.37 (м, 10H).

Применяя описанный выше способ при использовании 0,40 мМ метилбромидом вместо такого же количества метилиодида получали 1,1-диметил-4-[(2,2-дифенил-2-пропокси)ацетокси]пиперидиния бромид (метилпропивериния бромид).

Пример 2.

В одном варианте осуществления капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Пропиверина гидрохлорид	2000
Ондансетрона гидрохлорид дигидрат	1000
Лактоза USP	7500

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®) 50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 3, содержащую 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата) и 20 мг пропиверина гидрохлорида. Сходным образом получали капсулы, содержащие 15 мг или 25 мг пропиверина гидрохлорида и 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

В другом варианте осуществления капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Донепезила гидрохлорид	5000
Солифенацина сукцинат	2100
Маннит	7350

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®) 50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 1, содержащую 50 мг донепезила гидрохлорида и 21 мг солифенацина сукцината. Сходным образом получали капсулы, содержащие 25 мг солифенацина сукцината и 50 мг донепезила гидрохлорида.

В другом варианте осуществления капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Донепезила гидрохлорид	4000
Солифенацина сукцинат	1000
Маннит	7350

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®) 50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 2, содержащую 40 мг донепезила гидрохлорида и 10 мг солифенацина сукцината. Сходным образом получали капсулы, содержащие 15 мг или 20 мг солифенацина сукцината и 40 мг донепезила гидрохлорида.

В другом варианте осуществления капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Солифенацина сукцинат	2000
Ондансетрона гидрохлорид дигидрат	1000
Лактоза USP	7350

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®) 50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 3, содержащую 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата) и 20 мг солифенацина сукцината. Сходным образом получали капсулы, содержащие 10 мг или 15 мг солифенацина сукцината и 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

Пример 3.

В одном варианте осуществления НВ таблетки для перорального введения готовят смешиванием 1,5 кг пропиверина гидрохлорида и 5,0 кг доласетрона мезилата, 0,3 кг желатина, 0,3 кг стеарата магния и 10 кг кукурузного крахмала и формуют смесь в таблетки, содержащие 15 мг пропиверина гидрохлорида и 50 мг доласетрона мезилата, с помощью обычной машины для таблетирования. Сходным образом готовят таблетки, содержащие 17,5 мг или 20 мг пропиверина гидрохлорида и 50 мг доласетрона мезилата.

Согласно другому варианту осуществления НВ таблетки для перорального введения готовят смешиванием 2,5 кг солифенацина сукцината и 6 кг донепезила гидрохлорида, 0,3 кг желатина, 0,3 кг стеарата магния и 12 кг кукурузного крахмала и формуют смесь в таблетки, содержащие 25 мг солифенацина сукцината и 60 мг донепезила гидрохлорида, с помощью обычной машины для таблетирования. Сходным образом готовят таблетки, содержащие 30 мг солифенацина сукцината и 60 мг донепезила гидрохлорида.

В другом варианте осуществления НВ-таблетки для перорального введения готовят смешиванием 1,5 кг солифенацина сукцината и 5,0 кг донепезила гидрохлорида, 0,3 кг желатина, 0,3 кг стеарата магния и 10 кг кукурузного крахмала и формуют смесь в таблетки, содержащие 15 мг солифенацина сукцината и 50 мг донепезила гидрохлорида, с помощью обычной машины для таблетирования. Сходным образом готовят таблетки, содержащие 17,5 мг или 20 мг солифенацина сукцината и 40 мг донепезила гидрохлорида.

В другом варианте осуществления НВ таблетки для перорального введения готовят смешиванием 1,5 кг солифенацина сукцината и 5,0 кг доласетрона мезилата, 0,3 кг желатина, 0,3 кг стеарата магния и 10 кг кукурузного крахмала и формуют смесь в таблетки, содержащие 15 мг солифенацина сукцината и 50 мг доласетрона мезилата, с помощью обычной машины для таблетирования. Сходным образом готовят таблетки, содержащие 17,5 мг или 10 мг солифенацина сукцината и 50 мг доласетрона мезилата.

Пример 4.

Таблетки с немедленным высвобождением для перорального приема, содержащие 2 мг гликопирролия бромид в смеси с фармацевтическим носителем, и таблетки, содержащие 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) в смеси с фармацевтическим носителем, помещают в капсулы, как описано в GB 1254580, получая единичные лекарственные формы, содержащие 2 мг гликопирролия бромид и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата).

Пример 5. Максимальная переносимая дозировка и повышение концентрации ривастигмина в плазме крови, обусловленное совместным приемом тропсия.

В этом односторонне слепом перекрестном исследовании здоровые добровольцы были госпитализированы в Phase I Center (Forenar, Rouffach, France) для перорального введения один раз в день увеличивающихся дозировок ривастигмина гидротартрата ("ривастигмин") (3 мг до возможного максимума 24 мг с шагом 3 мг, до границы переносимости) вместе с плацебо тропсия и затем с увеличивающимися количествами ривастигмина (3 мг до возможного максимума 24 мг, до границы переносимости) вместе с

активным тропием. Плацебо тропия или активный тропий (в фиксированной дозировке 40 мг в день) давали перорально один раз в день за 3 ч до введения ривастигмина. Брали венозную кровь для замера концентраций лекарственных средств в плазме крови в момент их обычного пика (примерно через 1 ч после введения ривастигмина). За пациентами наблюдали в клинических условиях в течение 4 ч после введения лекарственного соединения или до момента ослабления всех побочных эффектов. Безопасность и переносимость определяли на основе отчетов пациентов, наблюдений лечащих врачей и тестов, а также на основе стандартных лабораторных тестов.

Пациент (а): возраст 43 года, вес 84 кг. Пациент переносил дозу в 9 мг ривастигмина при введении с плацебо тропия и в 24 мг при введении с 40 мг тропия. Побочные эффекты при введении 9 мг ривастигмина с 10 мг плацебо тропия ограничивались умеренной тошнотой. Побочными эффектами при введении 24 мг ривастигмина с 40 мг тропия также были умеренная тошнота, а также боль в животе, головная боль и затруднение дыхания, кроме того наблюдалась умеренная анорексия. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) ривастигмина, замеряемая в венозной крови, взятой примерно через 1 ч после введения 24 мг ривастигмина с 40 мг плацебо тропия, составляла 39 нг/мл. Образцы крови не брались после введения 9 мг ривастигмина с плацебо тропия.

Пациент (b): возраст 26 лет, вес 86 кг. Пациент переносил дозу в 15 мг ривастигмина при введении с плацебо тропия и в 18 мг при введении с 40 мг тропия. Побочные эффекты при введении 15 мг ривастигмина с плацебо тропия представляли собой умеренную тошноту и умеренную сонливость. Побочные эффекты при введении 18 мг ривастигмина с 40 мг тропия ограничивались умеренной сухостью во рту. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) ривастигмина, замеряемая в венозной крови, взятой примерно через 1 ч после введения 15 мг ривастигмина с плацебо тропия, составляла 53 нг/мл, а после введения 18 мг ривастигмина с 40 мг тропия составляла 94 нг/мл.

Пациент (c): возраст 31 год, вес 64 кг. Пациент переносил дозу в 15 мг ривастигмина при введении с плацебо тропия и в 18 мг при введении с 40 мг тропия. Побочные эффекты при введении 15 мг ривастигмина с плацебо тропия ограничивались умеренной сухостью во рту. Побочные эффекты при введении 18 мг ривастигмина с 40 мг тропия представляли собой умеренную сухость во рту и умеренные сложности при мочеиспускании. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) ривастигмина, замеряемая в венозной крови, взятой примерно через 1 ч после введения 15 мг ривастигмина с плацебо тропия, составляла 8,3 нг/мл, а после введения 18 мг ривастигмина с 40 мг тропия составляла 131 нг/мл.

Соответственно, при введении 40 мг тропия пациент (а) переносил 4-кратную максимальную рекомендованную однократную пероральную дозировку ривастигмина (6 мг) и примерно 5,3-кратную известную усредненную максимальную переносимую однократную пероральную дозу ривастигмина (около 4,5 мг) (Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15; (2): CD001191; Forette F, Anand R, Gharabawi G. "A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon)". *Eur J Neurol.* 1999 Jul; 6(4):423-9). При введении 40 мг тропия пациенты (b) и (c) переносили 3-кратную максимальную рекомендованную однократную дозировку ривастигмина и 4-кратную усредненную максимальную переносимую однократную пероральную дозу ривастигмина. Сходным образом, пиковые концентрации ривастигмина в плазме крови у 3 пациентов при введении им их максимальной переносимой дозировки данного лекарственного средства в комбинации с 40 мг тропия в среднем составляла 88 нг/мл или в 2,9 раз больше, чем усредненное значение 30,7 нг/мл, измеренное для двоих из этих пациентов при введении ривастигмина без тропия, и примерно в 7,3 раза выше известных в литературе (около 12 нг/мл) (New Zealand Data Sheet, EXELON® Rivastigmine 5 and 10 cm² Transdermal Patch, Page 10, Fig 2, www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/Exelonpatch.pdf), когда вводили максимальную рекомендованную однократную пероральную дозу ривастигмина (4,5 мг). Таким образом, добавление тропия к терапии ривастигином безопасно позволяет увеличивать максимальную переносимую дозировку и максимальную переносимую концентрацию ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в плазме крови.

Пример 6.

Таблетки с немедленным высвобождением для перорального приема, содержащие 1,12 мг гранистерона гидрохлорида в смеси с фармацевтическим носителем, и таблетки, содержащие 10 мг солифенацина сукцината в смеси с фармацевтическим носителем, распределяли в двухкамерные капсулы, как описано в GB 1254580, так, чтобы получить единичные лекарственные формы, содержащие 1,12 мг гранистерона гидрохлорида и 10 мг солифенацина сукцината.

Сходным образом готовили единичные лекарственные формы, содержащие 2,24 мг гранистерона гидрохлорида и 10 мг солифенацина сукцината.

Пример 7.

Таблетки с немедленным высвобождением для перорального приема, содержащие 2 мг гликопирролия бромид в смеси с фармацевтическим носителем, и таблетки, содержащие 10 мг домперидона в смеси с фармацевтическим носителем, распределяли в капсулы, как описано в GB 1254580, так, чтобы получить единичные лекарственные формы, содержащие 2 мг гликопирролия бромид и 10 мг домперидона.

Пример 8. Максимальная переносимая дозировка и повышение концентрации донепезила в плазме крови, обусловленное совместным приемом солифенацина.

В этом односторонне слепом перекрестном исследовании здоровые добровольцы были госпитализированы в Phase I Center (MT3D, Rue d'Alsace, 68250 Rouffach, France) для перорального введения один раз в день увеличивающихся дозировок донепезила гидрохлорида ("донепезил") (5 мг до возможного максимума 40 мг с шагом 5 мг, до границы переносимости) вместе с плацебо солифенацина сукцината ("солифенацин") и затем с увеличивающимися количествами донепезила (5 мг до возможного максимума 40 мг с шагом 5 мг, до границы переносимости) вместе с активным солифенацином. Плацебо солифенацина или активный солифенацин (в фиксированной дозировке 10 мг в день) давали перорально один раз в день за 2 ч до введения донепезила. Брели венозную кровь для замера концентраций лекарственных средств в плазме крови в момент их обычного пика (примерно через 4 ч после введения донепезила). За пациентами наблюдали в клинических условиях после введения лекарственного соединения до момента ослабления всех побочных эффектов. Безопасность и переносимость определяли на основе отчетов пациентов, наблюдений лечащих врачей и тестов, а также на основе стандартных лабораторных тестов.

Пациент (а): возраст 25 лет, вес 74 кг. Пациент переносил дозу в 5 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 10 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Не наблюдалось побочных эффектов при введении 5 мг донепезила с солифенацином. Побочные эффекты при введении 10 мг донепезила с 10 мг солифенацина представляли собой умеренную боль в области живота и умеренную головную боль. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 5 мг донепезила с плацебо солифенацина составляла 9,7 нг/мл, а после введения 10 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 28,9 нг/мл.

Пациент (b): возраст 38 лет, вес 71 кг. Пациент переносил дозу в 5 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 15 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Не наблюдалось побочных эффектов при введении 5 мг донепезила с плацебо солифенацина. Побочные эффекты при введении 15 мг донепезила с 10 мг солифенацина представляли собой умеренную тошноту и умеренное головокружение. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 5 мг донепезила с плацебо солифенацина составляла 7,1 нг/мл, а после введения 15 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 36,5 нг/мл.

Пациент (с): возраст 27 лет, вес 74 кг. Пациент переносил дозу в 5 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 5 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Не наблюдалось побочных эффектов при введении 5 мг донепезила с плацебо солифенацина или с 10 мг солифенацина. Побочные эффекты при введении 10 мг донепезила с плацебо солифенацина представляли собой сильную анорексию, тошноту, позывы на рвоту, рвоту, слабость, головную боль, умеренную диарею и умеренную потливость, головокружение, сонливость, усиленное слюноотечение, мышечные судороги. Побочные эффекты при введении 10 мг донепезила с 10 мг солифенацина представляли собой сильную тошноту и позывы на рвоту. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 5 мг донепезила с плацебо солифенацина составляла 7,8 нг/мл, а после введения 5 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 9,31 нг/мл.

Пациент (d): возраст 25 лет, вес 79 кг. Пациент переносил дозу в 15 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 15 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Побочные эффекты при введении 15 мг донепезила с плацебо солифенацина представляли собой сильную боль в животе, слабость, умеренную анорексию, потливость и сухость во рту. Побочные эффекты при введении 15 мг донепезила с 10 мг солифенацина представляли собой сильную головную боль. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 15 мг донепезила с плацебо солифенацина составляла 41,7 нг/мл, а после введения 15 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 48,9 нг/мл.

Пациент (e): возраст 29 лет, вес 83 кг. Пациент переносил дозу в 30 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 40 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Побочные эффекты при введении 30 мг донепезила с плацебо солифенацина представляли собой умеренную слабость, средней силы головокружение и умеренное усиление слюноотечения. Побочные эффекты при введении 40 мг донепезила с 10 мг солифенацина представляли собой умеренную боль в животе и сильную головную боль. В протоколе клинического исследования было указано, что нельзя вводить дозы свыше 40 мг донепезила. Поэтому увеличение дозы для данного пациента было остановлено после достижения дозировки 40 мг донепезила + солифенацин, хотя у пациента не была достигнута максимальная переносимая доза. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 30 мг донепезила с плацебо солифенацина составляла 77,5 нг/мл, а после введения 40 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 140 нг/мл.

Пациент (f): возраст 28 лет, вес 57 кг. Пациент переносил дозу в 5 мг донепезила при введении с плацебо солифенацина и 10 мг донепезила при введении с 10 мг солифенацина. Не наблюдалось побочных эффектов при введении 5 мг донепезила с плацебо солифенацина. Побочные эффекты при введении 10 мг донепезила с 10 мг солифенацина ограничивались умеренным головокружением. Пиковая концентрация в плазме крови (максимально переносимая) донепезила после введения 5 мг донепезила с плацебо

солифенацина составляла 8,85 нг/мл, а после введения 10 мг донепезила с 10 мг солифенацина составляла 30,5 нг/мл.

Как показывают данные клинические испытания, у 4 из 6 пациентов совместный прием периферического антихолинергического средства солифенацина сделал возможным безопасное и переносимое введение значительно более высоких суточных дозировок ИАХЭ, донепезила, чем в случае приема ингибитора холинэстеразы без солифенацина. Действительно, в этом контролируемом исследовании шесть здоровых добровольцев переносили дозировки донепезила в комбинации с солифенацином, которые находились в диапазоне от 5 до (по меньшей мере) 40 мг и составляли в среднем 16 мг или примерно в 1,7 раз больше максимальной рекомендованной дозировки этого препарата донепезила и почти в 2,2 раза больше его средней максимальной переносимой дозировки (около 7,3 мг) в контролируемых клинических испытаниях (Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 28(5):389-403). Побочные эффекты при первом введении непереносимой дозировки донепезила без солифенацина были значительно сильнее побочных эффектов при введении той же дозировки донепезила совместно с антихолинергическим средством.

Кроме того, совместный прием антихолинергического средства солифенацина в его максимальной рекомендованной дозировке позволил ИАХЭ безопасно и переносимо достичь пиковой концентрации в плазме крови в среднем 49 нг/мл по сравнению с всего лишь 26 нг/мл при введении максимальных переносимых дозировок донепезила с плацебо солифенацина. Таким образом, пиковые концентрации донепезила увеличились примерно в 2,6 раза при комбинированной терапии. Зависимость концентрации в плазме крови от дозировки лекарственного средства (пропорциональность дозировки) для обоих ИАХЭ практически линейная в соответствующих диапазонах дозировок. Таким образом, комбинированное применение периферического антихолинергического средства и ИАХЭ снова показало возможность безопасного значительного увеличения пиковых концентраций ИАХЭ в крови у человека. Основываясь на ранее процитированных результатах многочисленных исследований на животных и людях, можно ожидать, что способность безопасно увеличивать дозировку и, соответственно, усиливать действие ИАХЭ будет усиливать когнитивные преимущества в отношении пациентов с деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Ниже в таблице обобщены значения максимальной переносимой дозировки (МПД) и концентрации донепезила (Донеп) в плазме крови для шести описанных выше пациентов.

Максимальная переносимая дозировка (МПД) и концентрации донепезила (Донеп) в плазме крови при индивидуальном введении (МПД-1) или введении с солифенацином (Солиф) 10 мг/день (МПД-2)						
Пациент №	МПД-1 Донеп отдельно	МПД-2 Донеп + Солиф	Соотн-е МПД-2/ МПД-1	Конц-я Донепезила в плазме (нг/мл)		Соотн-е концентраций
				МПД-1	МПД-2	
(a)	5	10	2,0	9,7	28,9	2,98
(b)	5	15	3,0	7,11	36,5	5,13
(c)	5	5	1,0	7,8	9,31	1,19
(d)	15	15	1,0	41,7	48,9	1,17
(e)	30	≥40	≥1,4	77,5	>140	>1,81
(f)	5	10	2,0	8,85	30,5	3,45

У двух пациентов, (c) и (d), МПД донепезила с солифенацином или без него не менялись, и концентрации донепезила в плазме крови росли всего на 20% после его введения в комбинации с солифенацином. У других пациентов, после введения комбинации донепезил/солифенацин 33-300%-ный рост МПД донепезила вызывал 80-500%-ный рост концентрации в плазме крови, таким образом подтверждая, что концентрации ИАХЭ в плазме крови сильно повышаются при росте дозировки указанного ИАХЭ.

Пример 9.

(a) Таблетки, содержащие 10 мг солифенацина сукцината в смеси с фармацевтическим носителем, и таблетки, содержащие 10 мг домперидона в смеси с фармацевтическим носителем, были помещены в капсулы, как описано в GB 1254580, с получением единичных лекарственных форм, содержащих 10 мг солифенацина сукцината и 10 мг домперидона.

(b) Аналогично готовили единичные лекарственные формы, состоящие из капсул, каждая из которых содержит одну таблетку, в которой 5 мг ондансетрона гидрохлорида дигидрата находится в смеси с фармацевтическим носителем, и одну таблетку, в которой 10 мг солифенацина сукцината находится в смеси с фармацевтическим носителем.

(c) Сходным образом готовили единичные лекарственные формы, состоящие из капсул, каждая из которых содержит одну покрытую пленкой таблетку, в которой 1,12 мг гранистерона гидрохлорида находится в смеси с фармацевтическим носителем, и одну таблетку, в которой 10 мг солифенацина сукцината находится в смеси с фармацевтическим носителем.

(d) Аналогично готовили единичные лекарственные формы, состоящие из капсул, каждая из кото-

рых содержит одну таблетку, в которой 10 мг метоклопрамида, в виде моногидрохлорида моногидрата, находится в смеси с фармацевтическим носителем, и одну таблетку, в которой 10 мг солифенацина сукцинат находится в смеси с фармацевтическим носителем.

(е) Сходным образом готовили единичные лекарственные формы, состоящие из капсул, каждая из которых содержит одну покрытую пленкой таблетку, в которой 1,12 мг гранистерона гидрохлорида находится в смеси с фармацевтическим носителем, и одну таблетку, в которой 10 мг солифенацина сукцинат находится в смеси с фармацевтическим носителем.

Пример 10.

Капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Солифенацина сукцинат	2000
Метоклопрамида моногидрохлорид моногидрат	1178
Лактоза USP	7500
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 3, содержащую 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата) и 20 мг солифенацина сукцината.

Сходным образом готовили капсулы, содержащие 15 мг солифенацина сукцината и 10 мг метоклопрамида (в виде моногидрохлорида моногидрата).

Пример 11.

Таблетки с немедленным высвобождением для перорального приема, содержащие 2 мг гликопирролия бромид в смеси с фармацевтическим носителем, и таблетки, содержащие 2 мг гранистерона гидрохлорида в смеси с фармацевтическим носителем, помещали в капсулы, как описано в GB 1254580, так, чтобы единичные лекарственные формы содержали 2 мг гликопирролия бромид и 2 мг гранистерона гидрохлорида.

Пример 12.

Капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Троspия хлорид	2000
Ондансетрона гидрохлорид дигидрат	1000
Лактоза USP	7500
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	50

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 3, содержащую 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата) и 20 мг тропсия хлорида.

Сходным образом готовили капсулы, содержащие 25 мг тропсия хлорида и 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

Пример 13.

Капсулы для перорального введения готовили путем смешивания следующих ингредиентов:

Ингредиенты	Весовых частей
Троspия хлорид	4000
Гранисетрона гидрохлорид	112
Лактоза USP	7500
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	88

После смешивания полученную смесь просеивали через сито 40 меш и помещали в состоящую из двух частей твердую желатиновую капсулу № 2, содержащую 40 мг тропсия хлорида и 1 мг гранистерона (в виде гидрохлорида).

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, процитированные в настоящем тексте, включены в настоящий текст посредством ссылки в такой степени, как если бы каждый источник был отдельно и специально указан как включенный в текст посредством ссылки по всем своему объему.

Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует толковать как неограничивающие (т.е. означающие "включающий, но не ограничивающийся только перечисленными"), если не указано иное. Указание диапазонов значений в настоящем тексте используется только в качестве короткого способа указать отдельно каждое индивидуально значение, заключенное в указанном интервале, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание, как если бы оно было ука-

зано индивидуально. Все методы и способы, описанные в настоящем тексте, можно осуществлять на практике в любом подходящем порядке, если иное не указано в тексте особо или иным образом не следует явно из контекста. Использование всех и каждого примеров или терминов, относящихся к примерам (например, "такие как"), приведенным в настоящем тексте, призвано проиллюстрировать настоящее изобретение наилучшим образом и не ограничивает объем настоящего изобретения, если иное не указано в формуле изобретения. Никакие выражения в настоящем описании не должны толковаться как указывающие какие-либо незаявленные элементы в качестве существенных для практического осуществления настоящего изобретения.

Хотя предпочтительные варианты осуществления были подробно проиллюстрированы и описаны в настоящем тексте, квалифицированным специалистам в данной области техники будет очевидно, что можно осуществлять различные модификации, добавления, замены и т.п., не выходя за рамки сути настоящего изобретения, и поэтому они рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения, как описано в приведенной далее формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение комбинации ингибитора ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), состоящего из донепезил гидрохлорида в суточной дозе от 25 до 151 мг, и неселективного периферического антихолинергического средства (нсПАХС), состоящего из солифенацин сукцината в суточной дозе от 10 до 80 мг, для индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера.

2. Фармацевтическая композиция для индуцирования нейропротективного действия у пациента, страдающего деменцией по типу болезни Альцгеймера, содержащая от 10 до 80 мг солифенацин сукцината и от 25 до 70 мг донепезил гидрохлорида в смеси с фармацевтическим носителем в виде препарата для немедленного высвобождения.

3. Фармацевтическая композиция согласно п.2, которая содержит от 10 до 80 мг солифенацин сукцината и от 25 до 60 мг донепезил гидрохлорида.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, которая содержит 15 мг солифенацин сукцината и от 25 до 60 мг донепезил гидрохлорида.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая 15 мг солифенацин сукцината и 25 мг донепезил гидрохлорида.

6. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая 15 мг солифенацин сукцината и 30 мг донепезил гидрохлорида.

7. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая 15 мг солифенацин сукцината и 35 мг донепезил гидрохлорида.

8. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая 15 мг солифенацин сукцината и 40 мг донепезил гидрохлорида.

