



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110662537 A

(43)申请公布日 2020.01.07

(21)申请号 201880033026.2

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2018.03.26

代理人 陈文平 侯宝光

(30)优先权数据

62/477,187 2017.03.27 US

62/528,228 2017.07.03 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/024344 2018.03.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/183192 EN 2018.10.04

(71)申请人 才思治疗公司

地址 美国华盛顿哥伦比亚特区

(72)发明人 T·N·蔡斯

K·E·克拉伦斯-史密斯

权利要求书2页 说明书37页

(54)发明名称

用于治疗共核蛋白病的组合物和方法

(57)摘要

本发明描述了5HT3-拮抗剂与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的组合在减少副作用和促进患有共核蛋白病的患者的神经保护治疗中的用途,能使用治疗有效的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺日剂量,而没有在仅施用普拉克索时由普拉克索引起的限制剂量的副作用。

1. 一种用于治疗患者的共核蛋白病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述患者施用有效日剂量的5HT3-拮抗剂与治疗有效日剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的组合。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5HT3-拮抗剂的有效日剂量为1mcg至300mg。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5HT3-拮抗剂是昂丹司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5HT3-拮抗剂是多拉司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5HT3-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,并且所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5HT3-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,所述有效日剂量(以昂丹司琼计)为4mg至32mg,并且所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,所述普拉克索二盐酸盐一水合物的所述治疗有效日剂量为1.5mg至42mg。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自被配制成剂量单位形式的药物组合物,所述药物组合物分别包含各自与药物载体或媒介物混合的所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自被配制成剂量单位形式的药物组合物,所述药物组合物分别包含各自与药物载体或媒介物混合的所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺;所述5-HT3-拮抗剂的每单位形式的量为1 μ g至300mg,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式的量为0.125mg至3000mg。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自被配制成剂量单位形式的药物组合物,所述药物组合物分别包含每单位形式的量为1 μ g至300mg的所述5-HT3-拮抗剂和每单位形式的量为大于4.5mg至42mg的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为大于6mg至42mg。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为6.5mg至42mg。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺共同配制成单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述5-HT3-拮抗剂的每单位形式的量为1 μ g至300mg,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式的量为0.125mg至3000mg。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述5-HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺共同配制成单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含与

药物载体或媒介物混合的所述5-HT₃-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述5-HT₃-拮抗剂的每单位形式的量为1mcg至300mg,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺选自普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,在所述组合物中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为大于4.5mg至42mg。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中,在所述组合物中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为大于6mg至42mg。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中,在所述组合物中,所述5HT₃-拮抗剂为昂丹司琼盐酸盐二水合物,其每单位形式的量相当于2mg至32mg昂丹司琼碱,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为0.125mg至42mg。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述共核蛋白病选自帕金森氏病、Lewy体痴呆、葡萄糖脑苷脂酶基因突变和多系统萎缩。

18. 一种剂量单位形式的药物组合物,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的:

(a) 5HT₃-拮抗剂,其每单位形式的量为1 μ g至300mg;和

(b) 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,选自:外消旋体或其药学上可接受的盐,其每单位形式的量相当于0.25mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物;普拉克索或其药学上可接受的盐,其量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物;和(R)/(S)-混合物,其每单位形式的量为50mg至3000mg,包括每单位形式的量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体。

19. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,其每单位形式的量相当于大于4.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

20. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,其每单位形式的量相当于大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

21. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,其每单位形式的量相当于6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

22. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述5HT₃-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,其每单位形式的量相当于2mg至32mg昂丹司琼碱,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为0.125mg至42mg。

用于治疗共核蛋白病的组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2017年3月27日提交的美国临时专利申请序列号62/477,187和于2017年7月3日提交的美国临时专利申请序列号62/528,228的权益,其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗共核蛋白病,即人中枢神经系统的神经退行性疾病的领域,尤其涉及由于 α -共核蛋白低聚和聚集引起的神经毒性过程的治疗。

[0004] 本发明的目的

[0005] 本发明涉及治疗共核蛋白病的新组合、组合物和方法,包括包含5-羟色胺受体亚型3的拮抗剂(“5HT3-拮抗剂”)和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的药物组合。

[0006] 定义

[0007] -“CNS”:中枢神经系统。

[0008] -“IR”:活性成分从组合物中立即释放。

[0009] -“ER”:活性成分从组合物中延长释放。

[0010] -“GI”:胃肠的。

[0011] -“AE”:不良反应。

[0012] -“SNCA”:共核蛋白- α 或 α -共核蛋白。

[0013] -“MSA”:多系统萎缩。

[0014] -“PD”:帕金森氏病。

[0015] -“LBD”:Lewy体痴呆。

[0016] -“AD”:阿尔茨海默氏病。

[0017] -“共核蛋白病”:以脑内 α -共核蛋白(α -共核蛋白)异常积累、加工和扩散为特征性疾病。即, α -共核蛋白沉积在中枢、外周和自主神经系统中。共核蛋白病(也称为 α -共核蛋白病)是神经退行性疾病,包括但不限于帕金森氏病、Lewy体痴呆(LBD)或伴有Lewy体的痴呆(DLB)、阿尔茨海默氏病、AD的Lewy体变体、多系统萎缩、伴有脑铁积聚的神经退行性病变以及与葡萄糖脑苷脂酶(GBA)突变相关的帕金森氏病。

[0018] -“TTS”:透皮治疗系统。

[0019] -“5HT3-拮抗剂的有效日剂量”:如本文所用,该表达是指根据目前用于所述治疗的方案,至少与预防或治疗正在接受癌症化学疗法的小儿或成年患者的恶心和呕吐的剂量一样高的所述5HT3-拮抗剂的剂量。所述日剂量通常为1 μ g至300mg。

[0020] -“6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”:一种手性化合物,可作为外消旋体,化学名称为(R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,作为(R)-立体异构体,化学名称为(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(“右旋普拉克索(dexpramipexole)”,INN),和作为(S)-立体异构体,化学名称为(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-

四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(“普拉克索”,INN)获得。这三个化学实体是碱性物质,可以分别以其酸加成盐和溶剂化物分离。普拉克索二盐酸盐一水合物也以其USAN“普拉克索盐酸盐”而为人所知。如本文所用,“6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”是通用术语,除非另有说明,否则表示选自普拉克索、外消旋体和普拉克索/右旋普拉克索混合物的成员。

[0021] -“(R)/(S)-混合物”:该术语表示用作根据本发明的活性成分的右旋普拉克索/普拉克索物理混合物。

[0022] -“(S)-对映体”:如在本文中用于有关6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺剂量(日剂量或每单位形式剂量)的该术语是指在所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺中、包括在所述剂量中的(S)-立体异构体,所述剂量主要负责由5HT₃-拮抗剂抵消的多巴胺能作用。更具体地,S-对映体在本文中用于指定存在于外消旋体或其药理学上可接受的盐中的S-立体异构体,并且类似地用于指定作为(S)-成分存在于(R)/(S)-混合物中的普拉克索或其药理学上可接受的盐,以便将其与单独使用的普拉克索区分开。

[0023] -术语“6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”、“(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”、“右旋普拉克索”、“普拉克索”、“(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”、“(S)-对映体”、“外消旋体”和“(R)/(S)-混合物”包括游离碱及其药理学上可接受的盐(除非另有说明);相对剂量(日剂量或每单位形式剂量)以普拉克索二盐酸盐一水合物的当量给出。

[0024] -“有效的普拉克索剂量/单位形式”或“有效的(S)-对映体剂量/单位形式”:普拉克索或其药理学上可接受的盐或者(S)-对映体或其药理学上可接受的盐的每单位形式剂量,其相当于0.125mg至42mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。如上所述,如本文所用,“普拉克索”和“(S)-对映体”指相同的化学实体,但是当描述外消旋体和混合物的组成时,通常使用术语“(S)-对映体”。

背景技术

[0025] α -共核蛋白是由SNCA(共核蛋白-Alpha)基因编码的、由140个氨基酸组成的蛋白质,在人脑中大量表达,主要存在于神经元末端,尤其是在皮质、海马体、黑质和小脑,在这里它有助于调节神经递质释放,并进入血液(Marques和Outeiro,2012),包装在源自CNS的外泌体中(Shi et al,2014)。

[0026] 在正常情况下,这种可溶性蛋白似乎形成了稳定折叠的四聚体,该四聚体可以抵抗聚集。但是,在某些病理情况下,由于未知的原因, α -共核蛋白寡聚和聚集(伴随原纤维的形成)。沿着这种异常途径的某个地方,据信形成了有毒的共核蛋白物质,它们也进入外周循环,并在外泌体中携带。

[0027] 异常的 α -共核蛋白寡聚和聚集被认为是共核蛋白病的病因,所述共核蛋白病尤其是PD、LBD、与葡糖脑苷脂酶(GBA)突变有关的帕金森氏病、MSA、多系统萎缩、某些形式的阿尔茨海默氏病及其他几种疾病,这些统称为“共核蛋白病”。 α -共核蛋白是普遍存在的蛋白,在大脑中特别丰富,并且被认为在帕金森氏病(PD)、阿尔茨海默氏病及其他神经退行性疾病的发病机理中起着核心作用(Kim et al.2004)。

[0028] 患者血浆外泌体中的单体与寡聚共核蛋白物质的异常比率被提出是共核蛋白病

的诊断标志。

[0029] PD是人CNS的常见神经退行性疾病,由James Parkinson于1817年首次描述。它具有三个主要的临床体征:静止性震颤、运动迟缓和肌肉强直。此外,可能会发生姿势不稳和各种神经行为障碍。仅在美国,据估计就有超过一百万的人受到这种无情的进行性疾病的折磨。此外,随着美国人口的普遍老龄化,PD患病率继续上升。现在认为帕金森氏征在很大程度上反映了黑质纹状体系统内多巴胺能神经元的进行性丧失。这种退化过程的原因尚不完全清楚,但现在似乎涉及 α -共核蛋白错误加工为异常神经毒性物质。

[0030] LBD是进行性痴呆的最常见类型之一。LBD的主要特征包括进行性认知下降、幻觉和帕金森氏运动症状,例如运动迟缓、行走困难和肌肉强直。有些人可能还患有抑郁症。LBD的症状是由于神经细胞的选择性丧失引起的,这可能是共核蛋白错误加工的结果,并且与Lewy体的建立(许多退化神经元内部的球形共核蛋白积聚)有关。研究人员不知道为什么 α -共核蛋白积聚成Lewy体或者共核蛋白物质如何能引起LBD症状。LBD的形成已被认为是PD的标志;然而,在散发性和家族性阿尔茨海默氏病(AD)病例中,多达60%也观察到LBD(Al-Mansoor et al.2013)。因此,已强烈暗示 α -共核蛋白的聚集是神经退行性疾病发展的关键步骤(Al-Mansoor et al.2013)。

[0031] PD或脑干为主的LBD型和LBD或伴有Lewy体的痴呆(DLB)是两种最常见的 α -共核蛋白病,并且是进行性多系统神经退行性疾病,在中央、外周和自主神经系统中广泛存在 α -共核蛋白沉积(Jellinger KA 2008)。据报道,PD(伴有或不伴有痴呆)和DLB(或LBD)之间存在相当大的临床和病理学重叠,对应于Braak LB 5期和6期,两者通常与可变的阿尔茨海默氏病类型病理相关(Jellinger KA 2008)。痴呆症通常与LB病理的进展阶段不相关,但也可能与伴随的阿尔茨海默氏病病变或混合病理有关(Jellinger KA,2008a)。

[0032] 据报道,阿尔茨海默氏病(AD)的特征是 β -淀粉样肽、磷酸化的tau蛋白(3-和4-重复tau)和 α -共核蛋白(aSyn)沉积物(Jellinger KA,2008b)的沉积。Lewy体病(LBD),例如散发性帕金森氏病(PD)和伴有Lewy体的痴呆(DLB),在神经元、神经突、神经胶质和突触前末梢显示aSyn阳性沉积,而额颞叶性痴呆则呈tau-阳性和tau-阴性、泛素-和TDP-43-阳性神经元和神经胶质包涵体(Jellinger KA,2008b)。主要蛋白质之间的分子相互作用可能以各种分布模式出现在同一大脑中,其与多种表型和混合病理相关,例如,在脑干和杏仁核中伴有aSyn病理学的AD、伴有AD病变的PD和DLB、伴有多种沉积物的混合物的额颞叶性痴呆,而其他的特征在于一种主要病理学而没有其他病变(例如,以缠结为主的痴呆类型、纯PD、脑干为主的LBD)(Jellinger KA,2008b)。

[0033] 伴有直立性低血压的MSA是神经系统疾病的当前术语,曾经被称为Shy-Drager综合征。中枢和自主神经系统的进行性疾病,其特征是直立性低血压(站立时血压过度下降),这会引发头晕或昏厥。无需直立性低血压即可发生多系统萎缩,但反而有尿路受累(尿急/尿失禁)。神经科医生将这种疾病分为3种类型:帕金森氏症型,包括帕金森氏病的症状,例如运动迟缓、肌肉强直和震颤;小脑型,其引起协调和言语问题;合并型,包括帕金森氏症和小脑衰竭的症状。男性尿失禁、便秘和性无能的问题在疾病的早期发生。其他症状包括全身无力、复视或其他视力障碍、呼吸和吞咽困难、睡眠障碍和出汗减少。由于该疾病与其他疾病相似,因此正确的诊断可能需要数年时间。

[0034] 葡萄糖脑苷脂酶基因(GBA)中的突变可导致常染色体隐性遗传疾病高雪氏病。不

同项证据表明,突变的GBA可能是帕金森氏病的危险因素。现在,GBA突变被认为是特发性PD发生的最大风险因素。临床上,在影像学和药理学方面,GBA PD与特发性PD几乎相同(O'Regan et al,2017)。尚未完全阐明导致GBA突变携带者中PD风险增加的分子机制,但已证明其与共核蛋白的积聚有关(Soria et al,2017)。

[0035] 尽管不经常,但其他几种疾病也被认为是共核蛋白病。这些包括Hallevorden-Spatz综合征、神经元轴突营养障碍和颅脑损伤的一些病例。对于Hallevorden-Spatz综合征,症状包括帕金森氏症、肌张力障碍、吞咽困难/构音困难、四肢硬化/僵硬、痴呆和痉挛。

[0036] 现在许多人认为,导致共核蛋白聚集的过程可能是这些共核蛋白病中发生的神经元损伤和破坏的关键。

[0037] 这些共核蛋白病中聚集的机制仍不确定。目前的证据表明, α 螺旋结构向 β 打褶构象的转化以及随后的低聚可能是共核蛋白原纤维化和聚集的致病前因。这些特征类似于朊病毒蛋白的异常加工,后者也可能变成高度神经毒性。已经暗示 α -共核蛋白在丝氨酸-129残基的磷酸化是促成因素(Chen et al.2016)。根据该作者的观点, α -共核蛋白的朊病毒形式可能是致病因子,尤其是对于多系统萎缩症。朊病毒是小的蛋白质,也可以错误折叠、寡聚、聚集并传播到其他细胞。在大脑中的结果是深刻而广泛的神经毒性过程。

[0038] 相应地,抑制共核蛋白的最初的错误折叠、寡聚和聚集可能有利于减缓甚至阻止共核蛋白病的进展。

[0039] 如上所述, α -共核蛋白很容易分泌到细胞外空间,并已在脑脊髓液、血液、尿液和唾液中鉴定出(Marques和Outeiro,2012)。 α -共核蛋白的分泌机制尚不完全清楚,但研究已表明,至少一部分 α -共核蛋白被分泌在外泌体(内吞源的40至100nm膜囊泡)内(Shi et al.2014中的综述)。源自CNS的血浆外泌体中的单体物质与寡聚体物质的比例可能与疾病的严重程度相关(Shi et al.2014),因此表明血浆外泌体 α -共核蛋白物质可以帮助监测疾病的进展。类似地,外泌体 α -共核蛋白水平与LBD患者的横断面样品中损伤的严重程度相关(Stuendl et al.2016)。

[0040] 基于以上所述,使源自脑的血浆外泌体中的单体物质与寡聚 α -共核蛋白物质的比率正常化的药物应当减慢或甚至阻止与共核蛋白病相关的神经变性过程。

[0041] 已经提出了用于治疗PD相关共核蛋白病和相关疾病的各种组合物,其靶向初始共核蛋白寡聚和聚集。发现过程主要涉及朊病毒-和共核蛋白-引起的神经退行性变性的细胞和动物模型(Prusiner et al.2015)。不幸的是,这些模型都没有得到验证,并且目前都被认为是对人类影响的不确定预测因子。然而,在没有更好的发现技术的情况下,这些模型继续被广泛使用。

[0042] 当前提议考虑的药剂包括例如小分子,诸如普拉克索及其类似物。

[0043] 普拉克索是在US 4,886,812中描述的合成氨基噻唑衍生物,该专利的内容通过引用整体并入本文。它是非麦角灵类的多巴胺激动剂(Schneider CS和Mierau J,1987),已被批准用于治疗帕金森氏病(PD)的运动症状,剂量范围为0.375mg/天至4.5mg/天,分为3等份剂量给予(Mirapex®处方信息,2016年7月)。普拉克索以速释片剂形式提供,其中含有0.125mg、0.25mg、0.5mg、1mg和1.5mg的普拉克索二盐酸盐一水合物;以及以缓释片剂提供,其中含有4.5mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0044] 尽管普拉克索被广泛用于减轻帕金森氏症的症状,但其作为疾病缓解剂的潜力已

使其成为广泛研究关注的目标。

[0045] 据报道普拉克索在体外减少共核蛋白低聚物的形成(Ono et al.2013)。相关研究表明,普拉克索在小鼠PD模型中抑制鱼藤酮对多巴胺能神经元的毒性作用,同时降低了对 α -共核蛋白的免疫反应性,此外,普拉克索减少了 H_2O_2 +细胞色素c导致的人野生型 α -共核蛋白的体外寡聚(Inden et al.2009)。还已经观察到普拉克索抑制人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞中 α -共核蛋白的聚集(Kakimura et al.2009)。重要的是,已经发现在普拉克索治疗PD型患者期间,血清外泌体中 α -共核蛋白的相对表达下降(Luo et al.2016)。

[0046] 另外,开始报道普拉克索可在各种PD的体外细胞和体内动物模型中发挥神经保护作用。这些保护作用可能发生的机制仍然不确定。不幸的是,普拉克索在动物模型中的保护作用通常很小,并且需要比认为对人类给药安全且可耐受的剂量更高的剂量。因此,不足为奇的是,以批准用于治疗PD的运动症状的剂量的普拉克索在涉及535名PD患者的随机对照临床试验中未能证明其具有神经保护(即,疾病缓解)活性(Schapira AH 2013)。

[0047] 美国专利US 2008/0014259中公开了用于治疗PD的(R)/(S)-混合物,其由药物组合物组成,所述药物组合物包含治疗有效量的右旋普拉克索或其药学上可接受的盐和溶剂化物以及治疗有效量的普拉克索或其药学上可接受的盐和溶剂化物,该专利的内容通过引用整体并入本文。

[0048] 根据US 2008/0014259,两种对映体都能够通过它们在脑细胞、脊髓和线粒体中积累的能力而赋予神经保护作用,它们在脑细胞、脊髓和线粒体中对神经功能起正作用,而该作用与普拉克索的多巴胺激动剂活性无关。特别地,所述文件提出所述组合物作为神经保护剂,并且治疗有效量为约0.0625mg至约6mg的普拉克索与高达5000mg的右旋普拉克索组合。然而,该文件强调了由于其多巴胺能作用而产生的普拉克索副作用,并且倾向于优先给予普拉克索低剂量,这也由同一申请人在几乎同时期的WO 2008/113003中得到了证实,该专利的内容通过引用整体并入本文。

[0049] 根据US 2013/0116292(其全部内容通过引用并入本文),右旋普拉克索或其药学上可接受的盐和溶剂化物通过减缓神经元变性的进程和/或通过预防神经元细胞死亡而起作用。然而,该文献中没有进一步提及右旋普拉克索的这种可能值得注意的作用。

[0050] 右旋普拉克索及其药学上可接受的盐,特别是右旋普拉克索二盐酸盐一水合物的合成描述于US 2012/0253047,其内容通过引用整体并入本文。

[0051] 不幸的是,与向共核蛋白病患者施用普拉克索相关的局限性限制了其在许多动物模型预测的可能更高的神经保护剂量下的使用。首先,解释其对共核蛋白相关的神经毒性的推定有益作用的机制仍然难以完全理解。其次,动物模型研究中的效应量往往很小,并且仅在相对较高的药物剂量下才会发生。在上述普拉克索引起的PD患者外泌体共核蛋白变化的报告中也观察到了这两种情况,这与施用最高4.5mg/天批准剂量的普拉克索有关(Mirapex包装说明书;2016年7月修订)。

[0052] 在Luo等人(2016)的报告中,尽管以批准的治疗剂量用普拉克索治疗帕金森氏病患者显著降低了 α -共核蛋白的相对表达(与治疗前的值相比),但影响的幅度很小。较高剂量的普拉克索本来可能更有效,但是诸如呕吐和严重恶心的副作用排除了较高剂量的使用。例如,Corrigan等人(2000年)报告,5mg/天普拉克索的剂量,刚刚超过4.5mg/天的最大推荐剂量(普拉克索FDA批准的包装说明书),引起76%的患者恶心,39%的患者呕吐。此外,

36%的患者可能由于无法忍受的GI不良事件而无法完成研究。

[0053] US 2014/0024644公开了一系列被氮杂双环烷基、氧杂双环烷基或氧杂氮杂双环烷基酯化或N-取代的吡啶- (或吡唑) -羧酸酯或酰胺,其具有5HT₃-拮抗剂活性,因此可用于治疗大量通过抑制5-HT₃受体可治疗的疾病。特别是,该文件列举了可以用5-HT₃拮抗剂治疗的一系列疾病:呕吐,偏头痛,药物滥用和成瘾,神经退行性和精神疾病(包括帕金森氏病),胃肠道疾病,免疫学疾病,动脉粥样硬化和炎症。该文件还公开所述5HT₃-拮抗剂与包括普拉克索的多种活性剂的可能组合,而没有任何进一步的信息。

[0054] 处于不同的治疗背景,本发明人在US 2011/0071135中公开了通过将所述乙酰胆碱酯酶抑制剂与包括5HT₃-拮抗剂的止吐剂组合来增加乙酰胆碱酯酶抑制剂的剂量的可能性。

[0055] 最后,尽管已有大量文献,特别是Willner等人1994年、Corrigan等人2000年,以及US 2008/0014259、US 2011/0071135和US 2014/0024644的公开内容,没有人在安全地提高普拉克索的功效中成功,普拉克索目前在治疗帕金森氏病方面仅提供少量的活性。

[0056] 因此,用普拉克索为患有共核蛋白病的患者提供安全、长期、有效的治疗的问题仍未解决。

发明内容

[0057] 本发明增加了普拉克索的治疗窗口,以安全地使其完全的神经保护功效达到一定程度,从而在具有PD样疾病的患者中延迟发作和/或减慢症状进展到临床上显著的程度。

[0058] 现已发现,诸如昂丹司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物的5-HT₃-拮抗剂通过降低或甚至消除高剂量普拉克索的GI副作用能够使普拉克索具有缓解共核蛋白病的潜力。

[0059] 还已经发现6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺与5-HT₃-拮抗剂(例如昂丹司琼或药学上可接受的盐或其溶剂化物)的组合通过使源自CNS的血浆外泌体中单体共核蛋白物质与寡聚共核蛋白物质的异常比率正常化而起作用。

[0060] 进一步发现,通过使用5-HT₃受体拮抗剂(也称为5-HT₃受体抑制剂或简称5HT₃-拮抗剂),经常与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺联合,可以通过维持副作用最小且治疗有效的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物日剂量来治疗共核蛋白病患者。

[0061] 另外,已经发现,所述5HT₃-拮抗剂允许以包含比推荐用于减轻帕金森氏病的运动症状的普拉克索最大日剂量高甚至高很多的(S)-对映体剂量的日剂量安全地施用6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。因此,改善了患有共核蛋白病,特别是PD、Lewy体病、与葡萄糖脑苷脂酶(GBA)突变相关的帕金森氏病和MSA的患者的状况。

[0062] 特别地,已经发现所述5HT₃-拮抗剂的保护作用使得将普拉克索的日剂量增加至最大推荐和批准剂量的至少四倍和至多十倍,甚至更多成为可能。

[0063] 作为组分(a)的5-HT₃-拮抗剂(例如昂丹司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物)与组分(b)的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的组合以使源自患有共核蛋白病的患者的CNS的血浆外泌体中的单体共核蛋白物质与寡聚共核蛋白物质的异常比率正常化的方式起作用。

[0064] 因此,本发明提供了5HT₃-拮抗剂与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-

胺的组合,用于通过以旨在使源自CNS的血浆外泌体中的单体共核蛋白质与寡聚共核蛋白质的异常比率正常化的方式起作用来治疗共核蛋白病。

[0065] 本发明还提供了一种治疗患有共核蛋白病的患者的方法,该方法包括用有效日剂量的5HT3-拮抗剂与治疗有效日剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合治疗所述患者。

[0066] 根据一个实施方案,所述5HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自与药物载体混合被配制成药物组合物并分别施用于需要所述组合治疗的患者。

[0067] 根据另一个实施方案,所述5HT3-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺混合在一起并与药物载体混合配制成药物组合物(固定剂量组合),以施用于需要所述治疗的患者。

[0068] 有利地显示出有效且优选地被批准用于预防或治疗癌症化学疗法后的恶心和呕吐的任何5HT3-拮抗剂可以与一定剂量的或与剂量高于目前用于治疗神经退行性疾病的剂量的目前通常用于治疗神经退行性疾病的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合使用。这种组合的长期使用通过同时减轻或甚至消除由所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺中存在的S-对映体引起的不良反应来改善共核蛋白病的症状。

[0069] 如定义中所述,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺代表活性成分本身,与所述活性成分的盐或溶剂化物无关。

[0070] 在本文中,关于所引用的任何5HT3-拮抗剂或6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,表述“其盐或溶剂化物”和“其盐和溶剂化物”表示所述引用的任何5HT3-拮抗剂或所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的盐可以用溶剂(通常是水)来溶剂化。

[0071] 根据本发明,优选地,所使用的5HT3-拮抗剂是被批准用于预防或治疗癌症化学疗法后的恶心和呕吐的那些。事实上,出乎意料的是,已显示出已知能阻断或治疗由化学治疗药物引起的恶心、呕吐和腹泻的5-HT3受体抑制剂,特别是当以高剂量施用,也能阻断在所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺中所含的S-对映体的胃肠道副作用,而不影响其治疗所述共核蛋白病的功效。

[0072] 鉴于本发明人发现的表面上简单的解决方案,该发现也是令人惊讶的,因为尽管疾病的严重性以及5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺两者是十多年来使用的两个产品系列,每个都有其自身的适应症,但迄今为止,没有人认为通过将有效剂量的5HT3-拮抗剂与有效剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合,和通过增加所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺治疗剂量中所含的S-对映体剂量,特别是普拉克索二盐酸盐一水合物的剂量,可以安全地改善共核蛋白病患者的病状。

[0073] 更特别地,已经发现,在普拉克索二盐酸盐一水合物的情况下,5HT3-拮抗剂与所述普拉克索二盐酸盐一水合物的组合允许施用治疗有效的普拉克索剂量,在许多患者中,该剂量将显著超过普拉克索二盐酸盐一水合物用于治疗PD症状的最大推荐剂量(4.5mg/天),因此提高了其在治疗诸如PD的共核蛋白病的患者的治疗中的功效,包括出乎意料并且显著减慢了疾病进展。

[0074] 因此,本发明提供了一种治疗共核蛋白病的方法,该方法包括向需要所述治疗的患者施用有效日剂量的5HT₃-拮抗剂和有效日剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0075] 根据上述定义,表述“普拉克索的有效日剂量”是指相当于(即相当于)至少用于治疗帕金森氏病的普拉克索二氢盐酸盐一水合物的批准日剂量的有效小儿或成人的普拉克索日剂量。然而,在此明确指出,如上定义的“普拉克索的有效日剂量”与5HT₃-拮抗剂组合允许安全地施用被批准用于治疗帕金森氏病的普拉克索二氢盐酸盐一水合物日剂量,而不会产生任何不良影响的效果,以及允许安全地施用比所述批准的剂量高且高得多的普拉克索二氢盐酸盐一水合物日剂量。

[0076] 通常,根据本发明,“有效的普拉克索日剂量”为0.375mg至42mg。在(R)/(S)-混合物的情况下,“有效的S-对映体日剂量”为0.375mg至42mg,适用于存在于所述(R)/(S)-混合物中并因此与其一起施用的(S)-对映体的日剂量。

[0077] 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的药学上可接受的盐也包括在本发明中。这些盐的说明性实例包括与无机酸或与有机酸的酸加成盐,无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、碳酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等。溶剂化剂通常是水。

[0078] 根据一个实施方案,本发明提供药物组合,其包含至少与显示为有效或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐的或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的小儿或成人剂量一样高的剂量的5HT₃-拮抗剂组分(a),以及有效剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)。

[0079] 根据另一个实施方案,本发明提供了药物组合物中的5HT₃-拮抗剂,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的所述5HT₃-拮抗剂,其与也在药物组合物中的与药物载体或媒介物混合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合施用。

[0080] 根据该实施方案,所述5HT₃-拮抗剂与药物载体混合以至少与被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的小儿或成人剂量/单位形式一样高的量/单位形式存在于所述组合物中,用于预防或治疗普拉克索在治疗帕金森氏病中的不良作用。所述组合物中5HT₃-拮抗剂的量/单位剂量为1 μ g至300mg。

[0081] 根据同一实施方案,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺以0.125mg至3000mg的量/单位形式存在于所述组合物中。如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,则所述普拉克索或其药学上可接受的盐以相当于0.125mg至42mg、0.125mg至20mg或1.5mg至20mg普拉克索二氢盐酸盐一水合物的量存在于所述组合物中。

[0082] 特别地,根据该实施方案,本发明提供了药物组合,其包含与药物载体或媒介物混合的以下组分,

[0083] (a) 5HT₃-拮抗剂,其存在于剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的所述5HT₃-拮抗剂,选自:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐;

多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其甲磺酸盐一水合物,量/单位形式相当于1.5mg至200mg多拉司琼甲磺酸盐;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,量/单位形式相当于2mg至32mg、通常为2mg至16mg昂丹司琼碱;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.1mg至2mg,通常为0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5 μ g至100mcg、通常为5mcg至20 μ g雷莫司琼盐酸盐;以及托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱;和

[0084] (b) 普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,在包含以下作为活性成分的药物组合中:所述普拉克索或其药学上可接受的盐,每单位形式的量相当于0.125mg至42mg或0.125mg至20mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0085] 对于特别是在治疗开始时的使用,所述普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物组分(b)在所述组合物中的存在量优选为1.5mg至20mg、1.6mg至20mg、1.625mg至20mg、3mg至20mg、大于4.5mg至20mg、大于6mg至20mg或6.5mg至20mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0086] 对于以更高的剂量施用普拉克索,所述普拉克索在所述组合物中的存在量可以相当于选自以下的较宽范围:大于1.5mg至45mg、1.6mg至45mg、1.625mg至45mg、3mg至45mg、大于4.5mg至45mg、大于6mg至45mg和6.5mg至45mg。优选地,所述普拉克索在所述组合物中的存在量可以相当于选自以下的较宽范围:大于1.5mg至42mg、1.6mg至42mg、1.625mg至42mg、3mg至42mg、大于4.5mg至42mg、大于6mg至42mg和6.5mg至42mg。

[0087] 在所述组合中,所述普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以以每单位形式的量相当于1.6mg至10mg或6.5mg至10mg的普拉克索二盐酸盐一水合物的量存在于所述药物组合物中,与用于速释制剂的药物载体或媒介物混合。为了以更高剂量施用普拉克索,所述每IR单位形式的量将相当于1.6mg至21mg或6.5mg至21mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0088] 在所述组合中,所述普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物也可以以每单位形式的量相当于大于4.5mg至20mg或大于6mg至20mg的普拉克索二盐酸盐一水合物存在于所述药物组合物中,与用于缓释制剂的药物载体或媒介物混合。对于以更高剂量施用普拉克索,所述每ER-单位形式的量将相当于大于4.5mg至45mg或6.5mg至45mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。优选地,所述每ER-单位形式量将相当于大于4.5mg至42mg或6.5mg至42mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0089] 根据该实施方案,本发明还提供了在上述药物组合物中以上述每单位形式剂量与药物载体或媒介物混合的上述5HT₃-拮抗剂组分(a),其与在上述药物组合物中以上述每单位形式剂量的上述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)组合,用于治疗共核蛋白病。

[0090] 根据该实施方案的另一方面,本发明提供一种药物组合,其包含

[0091] (a) 5HT₃-拮抗剂,在包含以下的药物组合物中:与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的所述5HT₃-拮抗剂,其量至少与被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或者用

于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的剂量/单位形式一样高;和

[0092] (b) 普拉克索二盐酸盐一水合物,在包含以下的药物组合物中:与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,其量/单位形式至少与被批准用于治疗帕金森氏病的剂量/单位形式一样高。

[0093] 在所述组合中,组分(a)在所述组合物中的存在量为1 μ g至300mg,普拉克索二盐酸盐一水合物组分(b)的存在量为0.125mg至45mg或1.5mg至22.5mg。优选地,组分(a)在所述组合物中的存在量为1 μ g至300mg,普拉克索二盐酸盐一水合物组分(b)的存在量为0.125mg至42mg或1.5mg至20mg。

[0094] 根据另一个实施方案,本发明提供了5HT₃-拮抗剂用于制备药物的用途,所述药物包括药物组合物,所述药物组合物包含与药物载体混合的作为活性成分的所述5HT₃-拮抗剂,其量/单位形式至少与显示为有效的或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的的小儿或成人剂量一样高,用于预防或治愈6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物在治疗帕金森氏病中的不良反应。

[0095] 如上所述,5HT₃-拮抗剂的量/单位形式至少与显示为有效的或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的的小儿或成人剂量一样高,并且可能是所述剂量的6倍。

[0096] 根据又一个实施方案,本发明提供了药物固定剂量组合,其包括药物组合物,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为组分(a)的5HT₃-拮抗剂,其量/单位形式至少与显示为有效的或被批准用于预防和/或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的儿科或成人剂量一样高,和有效剂量/单位形式的作为组分(b)的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0097] 每IR单元形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量范围为1.5mg至1500mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。上述范围可以包括在更宽的剂量范围内,包括每IR单位形式更低的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺剂量。所述每单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺更宽的剂量范围可以是0.125mg至1500mg,有利地是1.5mg至1500mg,优选1.6mg至1500mg。

[0098] 每IR单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(以(R)/(S)-混合物形式)的剂量范围为50mg至1500mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。上述范围包括每IR单元形式0.125mg至10mg的(S)-对映体量。对于以较高剂量施用普拉克索,上述范围为每IR-单位形式0.125mg至21mg,有利地是6.5mg至21mg。

[0099] 通常,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物,则剂量范围是每IR-单位形式0.125mg至10mg、有利地是1.5mg至10mg或6.5mg至10mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。对于以较高剂量施用普拉克索,所述剂量范围为0.125mg至21mg,通常为6.5mg至21mg。

[0100] 如果5HT₃-拮抗剂为昂丹司琼盐酸盐二水合物,则与普拉克索二盐酸盐一水合物组合的每IR单位形式的昂丹司琼剂量,将相当于2mg至32mg、4mg至32mg或4mg至16mg的昂丹司琼碱。

[0101] ER制剂(包括缓释组合物和透皮治疗系统诸如透皮贴剂)中的6-丙基氨基-4,5,6,

7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量/单位形式的范围为3mg至3000mg,取决于耐受性(与5HT3-拮抗剂组合)。

[0102] 在ER制剂(包括缓释组合物和透皮治疗系统诸如透皮贴剂)中,以(R)/(S)-混合物形式的6-丙氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量/单位形式的范围为150mg至3000mg、通常为300mg至3000mg的普拉克索二盐酸盐一水合物,包括相当于0.375mg至45mg或大于6mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物;优选为0.375mg至42mg或大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体剂量/单位形式,取决于耐受性(与5HT3-拮抗剂组合)。

[0103] 通常,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,则剂量范围/ER-单位形式为3mg至20mg。有利地,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,则所述剂量范围/ER-单位形式相当于大于4.5mg至45mg或大于6mg至45mg,在一些情况下相当于大于4.5mg至22.5mg、优选大于6mg至22.5mg或6.5mg至22.5mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。优选地,所述剂量范围/ER单位形式将相当于大于4.5mg至42mg或大于6mg至42mg,在一些情况下相当于大于4.5mg至20mg、优选大于6mg至20mg或6.5mg至20mg的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0104] 如果5-HT3拮抗剂是昂丹司琼,则剂量/ER单位形式为8mg至32mg。

[0105] 如果5-HT3拮抗剂是多拉司琼,则与上述剂量/单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合的剂量/单位形式的范围为1.5mg至200mg,优选20mg至200mg(以多拉司琼甲磺酸盐计)。

[0106] 通常,在根据本发明的治疗共核蛋白病的方法(或用途)中,通常在药物组合中与药物载体或媒介物混合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺以1.5mg至3000mg的日剂量施用于需要所述治疗的患者。实际上,所述日剂量选自下组:

[0107] -普拉克索或其药学上可接受的盐,日剂量相当于1.5mg至42mg的普拉克索二盐酸盐一水合物;

[0108] -外消旋体或其药学上可接受的盐,日剂量为3mg至84mg的普拉克索二盐酸盐一水合物(因此,明显地,包括相当于1.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的日剂量,和相当于1.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的日剂量);和

[0109] -(R)/(S)-混合物,日剂量为150mg至3000mg,包括相当于1.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量(因此,明显地,所述日剂量由相当于1.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体的剂量和相当于150mg至3000mg减去(1.5mg至42mg)的普拉克索二盐酸盐一水合物的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量构成。

[0110] 在根据本发明的治疗共核蛋白病的方法(或用途)中,以(R)/(S)-混合物形式、在药物组合中通常与药物载体或媒介物混合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺以1.5mg至3000mg或3.0mg至3000mg的日剂量施用于需要所述治疗的患者;包括相当于0.375mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量,优选包括相当于大于6mg至45mg或6.5mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量,更优选地,包括相当于0.375mg至42mg、大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对

映体日剂量。

[0111] 在另一个实施方案中,在根据本发明的治疗共核蛋白病的方法(或用途)中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺以(R)/(S)-混合物形式存在于缓释药物组合物或透皮治疗系统(诸如透皮贴剂)中,并以150mg至3000mg或300mg至3000mg的日剂量施用于需要所述治疗的患者,包括相当于0.375mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量,优选包括相当于大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量。在根据本发明的所述方法(或用途)中,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者。由于在组合中存在5HT₃-拮抗剂,因此有利地,所述日剂量范围可以包括相当于大于4.5mg至42mg、优选大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量。

[0112] 根据具体的实施方案,在所述方法(或用途)中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其以大于4.5mg至42mg、优选大于6mg至42mg或6.5mg至42mg的日剂量施用于所述患者。根据该实施方案,在所述方法(或用途)中,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者。

[0113] 如果5-HT₃拮抗剂是昂丹司琼,则所述昂丹司琼以昂丹司琼盐酸盐二水合物形式,以相当于4mg至32mg昂丹司琼碱的日剂量施用于所述患者。

[0114] 如果5-HT₃拮抗剂是多拉司琼,则所述多拉司琼以多拉司琼甲磺酸盐一水合物的形式,以1.5mg至200mg、优选20mg至200mg(以多拉司琼甲磺酸盐计)的口服剂量的日剂量施用于所述患者。

[0115] 在本文中,普拉克索每单位形式的剂量范围包括当前用于治疗PD的普拉克索有效剂量,并且还特别包括可以特别在初始滴定普拉克索日剂量的情况下施用的低剂量。然而,根据本发明,在用上述组合(包括固定剂量组合)安全治疗共核蛋白病的治疗有效的普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量方案可以相当于大于4.5mg/天,以及大于6mg/天(最高45mg/天)的普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0116] 因此,本发明还提供了剂量单位形式的新药物组合物,其包含与药物载体或媒介物混合的选自以下的活性成分:

[0117] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,每IR单位形式的剂量相当于大于6mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物;和

[0118] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,每ER单位形式的剂量相当于大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0119] 本发明还提供了剂量单位形式的新药物组合物,其包含选自以下的活性成分:

[0120] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,每IR单位形式的剂量相当于大于6mg至22.5mg普拉克索二盐酸盐一水合物;和

[0121] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,每ER单位形式的剂量相当于大于6mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物,

[0122] 与药物载体或媒介物混合。

具体实施方式

[0123] 如上所述,本发明提供了5HT₃-拮抗剂组分(a)与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-

苯并噻唑-2-胺组分 (b) 的组合, 包括固定剂量组合, 及其在患者中治疗共核蛋白病的用途。特别地, 本发明提供了

[0124] -治疗患有共核蛋白病的患者的方法, 该方法包括用5HT3-拮抗剂与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合治疗所述患者;

[0125] -5HT3-拮抗剂, 与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合用于治疗患有共核蛋白病的患者;

[0126] -5HT3-拮抗剂与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合在制备用于治疗需要所述治疗的患者的共核蛋白病的药物中的用途; 和

[0127] -固定剂量组合, 其包含以剂量单位形式的药物组合物, 所述药物组合物包含5HT3-拮抗剂组分 (a) 和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分 (b), 与药物载体或媒介物混合。

[0128] 5HT3-拮抗剂

[0129] 如上所述, 文献中公开的任何5HT3-拮抗剂可以与日剂量的本文上面定义的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合使用。

[0130] 长期使用该组合通过减轻或甚至消除普拉克索 (例如, 外消旋体中或 (R) / (S) -混合物中的 (S) -对映体) 引起的不良反应来减缓共核蛋白病的进展, 因此可以使用高剂量的普拉克索, 从而获得普拉克索的更具神经保护作用的剂量。

[0131] 所述5HT3-拮抗剂通常选自显示为有效的或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐中的那些。

[0132] 所述5HT3-拮抗剂优选地选自: 5-甲基-2-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (阿洛司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐, 公开于US 5,360,800; (-)-6-氯,3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-N-(奎宁环基)-2H-1,4-苯并噁嗪-8-羧酰胺 (阿扎司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐, 公开于US 4,892,872; [(1S,5R)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]3,5-二氯苯甲酸酯 (贝美司琼, CAS:40796-97-2); (10R)-10-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-5,6,9,10-四氢-4H-吡啶并(3,2,1-jk) 咪唑-11-酮 (西兰司琼 (cilansetron)) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐一水合物, 公开于US 4,939,136; (3R)-10-氧代-8-氮杂三环[5.3.1.0^{3,8}]十一烷-5-基1H-吡啶-3-羧酸酯 (多拉司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其一甲磺酸盐一水合物, 公开于US 4,906,755; (+)-(R)-8,9-二氢-10-甲基-7-[(5-甲基咪唑-4-基) 甲基]吡啶并[1,2-a]吡啶-6(7H)-酮 (法贝司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐或马来酸盐, 公开于US 5,141,945; 1-甲基-N-((1R,3r,5S)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-1H-咪唑-3-羧酰胺 (格拉司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐, 公开于US 4,886,808; 2,3-二氢-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-1-羧酰胺 (伊他司琼) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐, 公开于US 5,223,511; 1-苯基甲基-2-(1-哌嗪基)-1H-苯并咪唑 (来立司琼, lerisetron) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其盐酸盐, 公开于US 5,256,665, 以及在透皮制剂中, 公开于US 6,136,807; 6-氟-5-甲基-2-[(5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (卢罗司琼, lurosetron, CAS 128486-54-4) 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 特别是其甲磺酸盐 (GR 87442N);

(±)1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡啶-4-酮(昂丹司琼)和药学上可接受的盐及其溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,公开于US 4,695578;(3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯并[de]异喹啉(帕洛诺司琼)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,公开于US 5,202,333;1-甲基吡啶-3-基)-[(5R)-4,5,6,7-四氢-3H-苯并咪唑-5-基]甲酮(雷莫司琼)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其富马酸盐,公开于US 5,344,927;内式-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,3-二氢-3,3-二甲基-吡啶-1-羧酰胺(3,3-二甲基-N-1aH,5aH-托烷-3a-基-1-二氢吡啶羧酰胺,立卡司琼(ricasetron),CAS 117086-68-7)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐;1H-吡啶-3-羧酸的(3-内式)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯(3-托烷基吡啶-3-羧酸酯,托烷司琼)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,公开于US 4,789,673;和5-氯-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,3-二氢-1-苯并咪唑-7-羧酰胺(扎托司琼,zatosetron)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其马来酸盐,公开于US 5,563,148;本段中引用的所有美国专利的公开内容通过引用整体并入本文。

[0133] 有利地,所述5HT₃-拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,格拉司琼及其药学上的可接受的盐和溶剂化物,昂丹司琼及其药学上的可接受的盐和溶剂化物,帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及托烷司琼及其药学上的盐和溶剂化物。

[0134] 这些有利的5HT₃-拮抗剂的药学上可接受的盐的说明性实例包括与无机酸的酸加成盐以及与有机酸的加成盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等。溶剂化剂通常是水。

[0135] 被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的5HT₃-受体的拮抗剂根据本发明是特别有用的。特别地,阿扎司琼盐酸盐,市场上可买到10mg片剂和用于静脉注射的10mg小瓶;多拉司琼一甲磺酸盐一水合物(也称为多拉司琼甲磺酸盐),市场上可买到200mg最大剂量片剂和12.5mg/0.625ml小瓶;格拉司琼盐酸盐,市场上可买到2.24mg最大剂量片剂;昂丹司琼盐酸盐二水合物,市场上可买到10mg最大剂量片剂和20ml多剂量小瓶中的2mg/ml(以昂丹司琼碱计)溶液;帕洛诺司琼盐酸盐,市场上可买到0.56mg片剂和0.075mg/1.5ml或0.25mg/5ml(以帕洛诺司琼碱计)小瓶;雷莫司琼盐酸盐,市场上可买到0.15mg/ml注射剂和0.1mg口服片剂;托烷司琼盐酸盐,市场上可买到5.64mg胶囊,用于静脉内注射的2.256mg/2ml小瓶和用于静脉内或皮下注射的5.64mg小瓶;是特别有利的5HT₃-拮抗剂。

[0136] 根据本发明,5HT₃-拮抗剂用于药物组合物中,所述药物组合物包含作为活性成分的每单位形式的量为1 μ g至300mg的所述5HT₃-拮抗剂,与药物载体或媒介物混合,并与日剂量为3mg至3000mg的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合施用,特别是与日剂量为0.375mg至45mg,优选日剂量0.375mg至42mg的普拉克索二盐酸盐一水合物组合施用。

[0137] 因此,例如,要长期与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合施用的

本发明的口服药物组合物可包含选自以下的5HT₃-拮抗剂:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐,以相当于15mg至40mg阿扎司琼盐酸盐的日剂量施用;多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于25mg至200mg多拉司琼甲磺酸盐,以相当于75mg至200mg多拉司琼甲磺酸盐的日剂量施用;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱,以相当于1.5mg至8mg格拉司琼碱的日剂量施用;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于0.5mg至16mg,通常是2mg至8mg昂丹司琼碱,以相当于6mg至64mg,通常是6mg至32mg昂丹司琼碱的日剂量施用;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱,以相当于0.75mg至2mg帕洛诺司琼碱的日剂量施用;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于0.05mg至0.2mg雷莫司琼盐酸盐,以相当于0.05mg至0.2mg雷莫司琼盐酸盐的日剂量施用;和托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其每单位形式的量相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱,以相当于7.5mg至20mg托烷司琼碱的日剂量施用。

[0138] 优选地,所述5HT₃-拮抗剂选自:阿扎司琼盐酸盐,每单位形式的量相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐,以相当于15mg至40mg阿扎司琼盐酸盐的日剂量施用;多拉司琼甲磺酸盐,其每单位形式的量相当于25mg至200mg阿扎司琼盐酸盐,以相当于75mg至200mg的日剂量施用;格拉司琼盐酸盐,其每单位形式的量相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱,以相当于1.5mg至16mg,通常为2mg至8mg的日剂量施用;昂丹司琼盐酸盐二水合物,其量相当于0.5mg至32mg,通常为2mg至32mg、2mg至16mg或2mg至8mg昂丹司琼碱,以相当于6mg至64mg,通常是6至32mg昂丹司琼碱的日剂量施用;帕洛诺司琼盐酸盐,其量相当于0.25mg到0.5mg帕洛诺司琼碱,以相当于0.75mg至2mg帕洛诺司琼碱的日剂量施用;雷莫司琼盐酸盐,其每单位形式的量为0.05mg至0.2mg,以0.05mg至0.2mg的日剂量施用;托烷司琼盐酸盐,其量相当于2.5mg至5mg托洛司琼碱,以相当于7.5mg至20mg托洛司琼碱的日剂量施用。

[0139] 包含如上所述的5HT₃-拮抗剂的组合物注定要与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合施用于患有共核蛋白病的患者,也包含在剂量单位形式的药物组合物中,所述药物组合物包含每单位形式的量相当于0.125mg至3000mg的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,特别是:以(R)/(S)-混合物的形式,每单位形式的量相当于50mg至3000mg普拉克索二盐酸盐一水合物,所述每单位形式的量包括相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体的量;以外消旋体的形式,其量相当于0.25mg至90mg普拉克索二盐酸盐一水合物;或者以普拉克索或其药学上可接受的盐的形式,其量相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物。优选地,所述每单位形式的量包括相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体量;以外消旋体的形式,其量相当于0.25mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物;或者以普拉克索或其药学上可接受的盐的形式,其量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0140] 包含如上所述的5HT₃-拮抗剂的剂量单位形式的药物组合物可以包含另一种活性成分,特别是6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,与药物载体或媒介物混合,与所述5HT₃-拮抗剂共同配制在固定剂量组合中。

[0141] 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺

[0142] 如以上定义中所述,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺选自:

[0143] -普拉克索,即(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,及其药学上可接受的盐和溶剂化物;

[0144] -外消旋体,即(R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,及其药学上可接受的盐和溶剂化物;和

[0145] -(S)/(R)-混合物,即(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺和(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的混合物,通常与药物载体或媒介物混合在例如在US 2008/0014259中所述的药物组合物中,所述组合物包含治疗有效量的(S)-对映体。

[0146] 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的药学上可接受的盐或溶剂化物的说明性实例衍生自无机或有机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸、乙酸、丙酸、硬脂酸、乙醇酸、草酸、琥珀酸、乳酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、2-乙酰氧基苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸(羟乙磺酸)、对甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-氨基-苯磺酸(磺胺酸)、2,6-萘二磺酸、1,5-萘二磺酸和亚甲基双羟萘酸(帕莫酸)。溶剂化溶剂通常是水。

[0147] 在普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物的情况下,可商购的普拉克索二盐酸盐一水合物是优选的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。例如,公开于WO 2012/0140604和WO 2008/122638(二者均通过引用整体并入本文)中的包含普拉克索二盐酸盐一水合物的稳定药物组合物,和公开于US 8,399,016(通过引用整体并入本文)中的包含普拉克索二盐酸盐一水合物的缓释组合物,可用于与5-HT₃-拮抗剂组合治疗共核蛋白病。

[0148] 在US 4,886,812(其通过引用整体并入本文)中描述的外消旋体和普拉克索各自是有用的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,与5HT₃-拮抗剂组合治疗共核蛋白病。

[0149] (S)/(R)-混合物,即如US 2008/0014259(其内容通过引用整体并入本文)公开的,包含治疗有效量的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐和溶剂化物以及治疗有效量的(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐和溶剂化物的药物组合物,也是用于治疗共核蛋白病的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0150] 为了治疗共核蛋白病,与如上文“5HT₃拮抗剂”部分所述的5HT₃拮抗剂组合时,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺被配制成药物组合物,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的、量相当于0.125mg至3000mg的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。所述组合物以0.375mg至3000mg的日剂量与日剂量为1 μ g至300mg的5HT₃-拮抗剂组合施用于需要所述治疗的患者。

[0151] 根据本发明,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺优选地选自:

[0152] -(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(INN:普拉克索)及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其二盐酸盐一水合物(USAN:普拉克索盐酸盐),每单位形式的剂量相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物,优选0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物;

[0153] -(R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(外消旋体)及其药学上

可接受的盐及其溶剂化物,每单位形式的剂量相当于0.25mg至90mg普拉克索二盐酸盐一水合物(因此,显然地,包括相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式剂量的(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,以及相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式剂量的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺),优选地相当于0.25mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物(因此,显然地,包括相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式剂量的(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,以及相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式剂量的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺);和

[0154] - (R)/(S)-混合物,即剂量单位形式的药物组合物,所述药物组合物包含每单位形式的剂量相当于50mg至3000mg,优选为150mg至3000mg普拉克索二盐酸盐一水合物的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述每单位形式的量包括相当于0.125mg至45mg普拉克索二水合物一水合物的(S)-对映体量(因此,显然地,所述每单位形式的量由相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体量和相当于50mg、优选150mg至3000mg减去(0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组成),优选地相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体量(因此,显然地,所述每单位形式的量由相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体的量和相当于50mg、优选150mg至3000mg减去(0.125mg至42mg)的普拉克索二盐酸盐一水合物的(R)-6-丙基氨基每单位形式的-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组成)。

[0155] 在所述单位形式中,外消旋体或(R)/(S)-混合物中每单位形式的普拉克索或(S)-对映体的量通常相当于大于1.5mg至45mg,优选地大于1.5mg至42mg,有利地大于4.5mg至45mg,并且优选地大于4.5mg至42mg,更有利地大于6mg至45mg,并且优选地大于6mg至42mg,甚至更有利地为大于6.5mg至45mg,优选为6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0156] 因此,根据第一实施方案,本发明提供合适的普拉克索单位形式,通常在剂量单位形式的药物组合物中,所述药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的选自以下的活性成分:

[0157] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其每IR单元形式的剂量相当于大于6mg至22.5mg或6.5mg至22.5mg普拉克索二盐酸盐一水合物,优选大于6mg至21mg或6.5mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物;和

[0158] -普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其每ER单位形式的剂量相当于大于6mg至45mg或6.5至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物,优选大于6mg至42mg,或6.5mg至42mg。

[0159] 根据该第一实施方案的第一方面,本发明提供剂量单位形式的药物组合物,包含作为活性成分的普拉克索或其药学上可接受的盐,以普拉克索二盐酸盐一水合物计,所述普拉克索或其药学上可接受的盐在IR制剂中的每单位形式的量选自6.5mg、7mg、8mg、9.5mg、10mg、12mg、14mg、15mg、17.5mg、21mg和22.5mg,与药物载体或媒介物混合。

[0160] 根据该第一实施方案的第二方面,本发明提供剂量单位形式的药物组合物,包含作为活性成分的普拉克索或其药学上可接受的盐,以普拉克索的二盐酸盐一水合物计,所述普拉克索或其药学上可接受的盐的每单位形式的量选自6.5mg、7mg、8mg、9.5mg、10mg、

11mg、13.5mg、15mg、16.5mg、18mg、20mg、22.5mg、25mg、27mg、30mg、32mg、35mg、37mg、40mg、42mg和45mg,在ER制剂中与药物载体或媒介物混合。

[0161] 如上所述,根据本发明的普拉克索或其药学上可接受的盐的日剂量相当于0.375mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。所述日剂量范围包括:

[0162] -低剂量,通常相当于当前批准的剂量0.375mg至1.5mg,在治疗开始时的滴定时段期间与5HT3-拮抗剂组合施用于患有共核蛋白病的患者;

[0163] -相当于当前批准的剂量,通常为1.5mg至4.5mg,根据当前方案与5HT3-拮抗剂组合安全地施用于患者;并且,由于所述5HT3-拮抗剂的存在而不会产生不良事件,

[0164] -相当于更高(通常大于4.5mg至6mg)、甚至更高得多(通常大于6mg至45mg,优选大于6mg至42mg)的剂量,能够客观地改善所述患者的病情,并提供动物模型研究预先确定的神经保护活性。

[0165] 根据第二实施方案,本发明提供合适的(R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(外消旋体)单位形式,通常是包含与药物载体或媒介物混合的选自以下的活性成分的组合:

[0166] -所述外消旋体或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其每IR单位形式的剂量相当于大于12mg至45mg或13mg至45mg,优选地大于12mg至42mg或13mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物;和

[0167] -所述外消旋体或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其每ER单位形式的剂量相当于大于12mg至90mg或大于13mg至90mg,优选大于12mg至84mg或13mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0168] 根据本发明,(R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐(外消旋体)的日剂量相当于0.75mg至90mg,优选0.75mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0169] 根据第三个实施方案,本发明提供了由剂量单位形式的药物组合物组成的合适的(R)/(S)-混合物,该药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺和(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,每单位形式的总量为50mg至3000mg,优选150mg至3000mg,所述每单位形式的总量包括相当于大于6mg至45mg,优选大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体量。

[0170] 根据该第三个实施方案的一个方面,本发明提供选自以下的合适的(R)/(S)-混合物:

[0171] -剂量单位形式的药物组合物,其包含作为活性成分的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺和(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,每单位形式的总量为50mg至1500mg,优选为150mg至1500mg,在IR制剂中与药物载体或媒介物混合,所述每单位形式的总量包括相当于大于6mg至22.5mg,优选大于6mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体的量;和

[0172] -剂量单位形式的药物组合物,其包含作为活性成分的(R)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺和(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,每单位形式的总量为50mg至3000mg,优选为150mg至3000mg,在ER制剂中与药物载体或媒介物混

合,所述每单位形式的总量包括相当于大于6mg至45mg,优选大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体的量。

[0173] 所述(R)/(S)-混合物的日剂量为150mg至3000mg,优选为300mg至3000mg,所述日剂量包括相当于0.375mg至42mg,有利地大于6mg至45mg,优选地大于6mg至42mg,甚至更有利地大于6.5mg至45mg,优选6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的日剂量。

[0174] 根据具体的实施方案,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,配制成剂量单位形式的药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的每单位形式的量大于6mg至42mg或6.5mg至42mg的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,与药物载体或媒介物混合。所述组合物注定以大于6mg至42mg的日剂量与5HT₃-拮抗剂组合施用于患有共核蛋白病的患者。

[0175] 根据另一个特定的实施方案,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物,配制成剂量单位形式的药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的每单位形式的量大于6mg至45mg或6.5mg至45mg的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,与药物载体或媒介物混合。所述组合物注定以大于6mg至45mg的日剂量与5HT₃-拮抗剂组合施用于患有共核蛋白病的患者。

[0176] 优选地,所述5HT₃-拮抗剂是“5HT₃-拮抗剂”部分中所示的批准的5HT₃-拮抗剂中的一种,以所述部分中所示的每单位形式的量,在特定的实施方案中,是昂丹司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或者多拉司琼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0177] 本发明的第一方面

[0178] 根据第一方面,本发明提供一种通过向患有共核蛋白病并用6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺治疗的患者同时和长期施用5HT₃-拮抗剂安全地减慢或甚至逆转所述患者的疾病进展的方法。

[0179] 更具体地,本发明提供一种用于治疗患者共核蛋白病的方法,其包括向需要所述治疗的所述患者施用有效日剂量的5HT₃-拮抗剂与有效日剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合。

[0180] 在实施本发明的方法时,这些5HT₃-拮抗剂的日剂量至少与预防或治疗正在接受外科手术或癌症化学疗法的小儿或成年患者的恶心和呕吐的剂量(根据所述治疗或预防的当前方案)一样高。所述日剂量通常为1μg至300mg。

[0181] 如上所述,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺选自外消旋体、普拉克索和(R)/(S)-混合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0182] 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式剂量和日剂量如上在“6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”部分中所述。所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式剂量由以下组成或包括以下:相当于0.125mg至42mg,优选大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-异构体的每单位形式的量。所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺日剂量由以下组成或包括以下:相当于0.375mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-异构体日剂量。优选地,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺日剂量由以下组成或包括以下:相当于大于6mg至42mg普拉克索二盐酸盐二水合物的(S)-异构体治疗有效日剂量。

[0183] 所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式剂量还可以由以下组成或包括以下:相当于0.125mg至45mg、优选大于6mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-异构体每单位形式的量。所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺日剂量由以下组成或包括以下:相当于0.375mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-异构体日剂量。优选地,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺日剂量由以下组成或包括以下:相当于大于6mg至45mg普拉克索二盐酸盐二水合物的(S)-异构体治疗有效日剂量。

[0184] 根据一个实施方案,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺选自:

[0185] - (S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺 (INN: 普拉克索) 及其药学上可接受的盐,特别是其二盐酸盐一水合物 (USAN: 普拉克索盐酸盐),其剂量/单位形式相当于0.125mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物,以相当于0.375mg至20mg、优选大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物的日剂量施用;

[0186] - (S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺 (INN: 普拉克索) 及其药学上可接受的盐,特别是其二盐酸盐一水合物 (USAN: 普拉克索盐酸盐),其剂量/单位形式相当于0.125mg至22.5mg普拉克索二盐酸盐一水合物,以相当于0.375mg至22.5mg、优选大于6mg至22.5mg或6.5mg至22.5mg普拉克索二盐酸盐一水合物的日剂量施用;

[0187] - (R,S)-6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺 (外消旋体) 及其药学上可接受的盐,其剂量/单位形式为0.25mg至84mg,所述剂量包括相当于0.125mg至42mg、优选大于12mg至42mg或13mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的S-对映体的每单位形式的量,以相当于0.375mg至42mg、优选大于12mg至42mg或13mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的日剂量施用;和

[0188] - (S)/(R)-混合物,其是剂量单位形式的药物组合物,该药物组合物包含每单位形式剂量为50mg至3000mg、优选150mg至3000mg的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述剂量包括相当于0.125mg至20mg、优选大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物的S-对映体的每单位形式的量,以150mg至300mg、优选300mg至3000mg或450mg至3000mg的日剂量施用,包括相当于0.375mg至20mg、优选大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量。

[0189] 通常,在根据本发明的治疗共核蛋白病的方法(或用途)中,药物组合物中与药物载体或媒介物混合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺以1.5mg至3000mg的日剂量施用于需要所述治疗的患者。在所述方法(或用途)中,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者。如上所述,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺可以是普拉克索、外消旋体或(R)/(S)-混合物。

[0190] 对于该施用,选自普拉克索、外消旋6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺和(R)/(S)-混合物的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺配制在剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含上述每一个与药物载体或媒介物混合的各自的每单位形式,各自的单位形式每个含有各自的量范围。可以根据已知技术来制造所述组合物,例如,如W0 2012/0140604、W0 2008/122638、US 2013/0116292、US 7,285,669和US 2008/0014259 (US 8,017,598) 专利文件中所述,这些专利的全部公开内容通过引用整体并入本文。

[0191] 根据一个实施方案,

[0192] 所述5HT3-拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,日剂量相当于15mg至20mg阿扎司琼盐酸盐;多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其甲磺酸盐一水合物,日剂量相当于75mg至200mg多拉司琼甲磺酸盐;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,日剂量相当于1.5mg至8mg格拉司琼碱;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,日剂量相当于6mg至32mg昂丹司琼碱;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,日剂量相当于0.1mg至2mg、优选0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,尤其是其盐酸盐,日剂量相当于75mcg至100mcg雷莫司琼盐酸盐;托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,尤其是其盐酸盐,日剂量相当于7.5mg至20mg托烷司琼碱;和

[0193] 所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,日剂量相当于0.375mg至42mg,特别是大于6mg至42mg或6.5至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物,或

[0194] 所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,日剂量相当于0.375mg至45mg、特别是大于6mg至45mg或6.5至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0195] 具体地,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,其日剂量相当于0.375mg至20mg、特别是1.5mg至20mg、有利地是1.6mg至20mg,更有利地是大于4.5mg至20mg、优选大于6mg至20mg或6.5至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0196] 具体地,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索或其药学上可接受的盐,其日剂量相当于0.375mg至22.5mg、特别是1.5mg至22.5mg、有利地1.6mg至22.5mg、更有利地大于4.5mg至21mg、优选大于6mg至22.5mg或6.5mg至22.5mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0197] 根据有利的实施方案,在本发明的方法中,5HT3-拮抗剂为昂丹司琼盐酸盐二水合物,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物为普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0198] 根据具体的实施方案,在所述方法(或用途)中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为普拉克索二盐酸盐一水合物,其以1.5mg至42mg,在一些情况下以1.5mg至20mg的日剂量施用于所述患者。根据该实施方案,在所述方法(或用途)中,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺与5HT3-拮抗剂组合施用于所述患者。

[0199] 根据该特定实施方案的有利方面,普拉克索二盐酸盐一水合物在剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,每单位形式的量包含大于4.5mg至21mg、优选大于6mg至21mg或6.5mg至21mg,在IR制剂中与药物载体或媒介物混合。所述组合物与5HT3-拮抗剂组合施用于所述患者,每天两次或三次,直至最大普拉克索二盐酸盐一水合物日剂量42mg。

[0200] 该特定实施方案的另一个有利方面涉及在剂量单位形式的药物组合物中的普拉克索二盐酸盐一水合物,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索二盐酸盐一水合

物,每单位形式的量包含大于4.5mg至22.5mg、优选大于6mg至22.5mg或6.5mg至22.5mg,在IR制剂中与药物载体或媒介物混合。所述组合物与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者,每天两次或三次,直至最大普拉克索二盐酸盐一水合物日剂量45mg。

[0201] 根据该特定实施方案的另一个有利方面,普拉克索二盐酸盐一水合物在剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量包含大于4.5mg至42mg、优选大于6mg至42mg或6.5mg至42mg,在ER制剂中与药物载体或媒介物混合。所述组合物与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者,每日一次。

[0202] 该特定实施方案的另一个有利方面涉及普拉克索二盐酸盐一水合物在剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量包含大于4.5mg至45mg、优选地大于6mg至45mg或6.5mg至45mg,在ER制剂中与药物载体或媒介物混合。所述组合物与5HT₃-拮抗剂组合施用于所述患者,每日一次。

[0203] 优选地,在根据本发明的用于治疗患者的共核蛋白病的方法中,所述5HT₃-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,有效日剂量(以昂丹司琼计)为4mg至32mg,并且所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物为普拉克索二盐酸盐一水合物,有效日剂量为1.5mg至42mg,在一些情况下为1.5mg至20mg。更特别地,在所述方法中,所述普拉克索二盐酸盐一水合物以大于6mg至42mg或6.5mg至42mg,在一些情况下为大于6mg至20mg或6.5mg至20mg的治疗有效日剂量施用于患有共核蛋白病的患者。

[0204] 本发明的第二方面

[0205] 根据第二方面,本发明提供了5HT₃-拮抗剂与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合用于治疗需要上述治疗的患者的共核蛋白病。

[0206] 特别地,本发明的第二方面提供了5HT₃-拮抗剂,其量为1 μ g至300mg,与日剂量为0.375mg至3000mg的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合,用于治疗需要所述治疗的患者的共核蛋白病。

[0207] 根据一个实施方案,所述5HT₃-拮抗剂通常以1 μ g至300mg的每单位形式量与日剂量为50至3000mg、150mg至3000mg或300mg至3000mg的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(以(R)/(S)-混合物的形式)组合使用,所述日剂量包括相当于0.375mg至42mg、优选大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体剂量。

[0208] 所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺也可以是外消旋体,日剂量相当于0.75mg至84mg、优选大于12mg到42mg或13mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0209] 所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺也可以是外消旋体,日剂量相当于0.75mg至90mg、优选大于12mg至45mg或13至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0210] 优选地,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其日剂量相当于1.5mg至20mg、有利地大于4.5mg至20mg、更有利地4.8mg至20mg、优选为大于6mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0211] 根据该第二方面,药物组合包含5HT₃-拮抗剂和有效剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,所述5HT₃-拮抗剂的剂量至少与显示有效的或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的小儿或成人剂量一样高。

[0212] 有利地,在所述组合中,所述5HT3拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上的盐和溶剂化物,多拉司琼及其药学上的盐和溶剂化物,格拉司琼及其药学上的盐和溶剂化物,昂丹司琼及其药学上的盐和溶剂化物,帕洛诺司琼及其药学上的盐和溶剂化物,雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及托烷司琼及其药学上的盐和溶剂化物;所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以相当于0.375mg至42mg的日剂量、优选以大于6mg至42mg或6.5mg至42mg的治疗有效日剂量安全地施用于患有共核蛋白病的患者。

[0213] 在与所述5HT3-拮抗剂的所述组合中,在一些情况下,普拉克索或其药学上可接受的盐以相当于1.5mg至20mg、1.6mg至20mg、1.625mg至20mg、3mg至20mg、大于4.5mg至20mg、4.8mg至20mg、大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物的日剂量施用于患有共核蛋白病的患者。

[0214] 为了用于治疗共核蛋白病的施用,5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自与药物载体或媒介物混合被配制成药物组合物。

[0215] 特别地,根据该第二方面,药物组合包含作为组分的,

[0216] (a) 5HT3-拮抗剂,其在剂量单位形式的药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述5HT 3-拮抗剂,与药物载体或媒介物混合,所述5HT 3-拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐;多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其甲磺酸盐一水合物,量/单位形式相当于1.5mg至200mg的多拉司琼甲磺酸盐;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,,量/单位形式相当于2mg至32mg、通常为2mg至16mg昂丹司琼碱;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.1mg至2mg、通常为0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5 μ g至100 μ g、通常为5mcg至20mcg雷莫司琼盐酸盐;以及托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱;和

[0217] (b) 普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,在药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索或其药学上可接受的盐,每单位形式的量相当于0.125mg至42mg,通常为大于1.5mg至42mg、大于4.5mg至42mg、大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物,或

[0218] 普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物,在药物组合物中,该药物组合物包含作为活性成分的所述普拉克索或其药学上可接受的盐,每单位形式的量相当于0.125mg至45mg,通常为大于1.5mg至45mg、大于4.5mg至45mg、大于6mg至42mg或6.5mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物;

[0219] 与药物载体或媒介物混合。

[0220] 由此获得的药物组合物同时或顺序地施用于患有共核蛋白病的患者。

[0221] 根据本发明的用途是在用于实施治疗方法的上文所述的条件下进行的。

[0222] 本发明的第三方面

[0223] 根据第三方面,本发明提供了5HT3-拮抗剂与有效剂量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四

氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合在制备用于治疗需要所述治疗的患者的共核蛋白病的药物中的用途。

[0224] 在“5HT3-拮抗剂”部分中公开的任何5HT3-拮抗剂可以用于与有效剂量的在“6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺”部分中所示的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合制备施用于所述患者的所述药物。

[0225] 有利地,所述5HT3-拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上的盐和溶剂化物,多拉司琼及其药学上的盐和溶剂化物,格拉司琼及其药学上的盐和溶剂化物,昂丹司琼及其药学上的盐和溶剂化物,帕洛诺司琼及其药学上的盐和溶剂化物,雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物;6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0226] 在药物组合物中与所述5HT3-拮抗剂的组合,普拉克索或其药学上可接受的盐安全地施用于患有共核蛋白病的患者,日剂量相当于0.375mg至42mg、有利地大于4.5mg至42mg、优选大于6mg至42mg或6.5mg至42mg,或在一些情况下相当于1.5mg至20mg、1.6mg至20mg、1.625mg至20mg、3mg至20mg、大于4.5mg、大于4.8mg至20mg、大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0227] 为了它们治疗共核蛋白病的施用,5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺各自与药物载体或媒介物混合配制成药物组合物。

[0228] 由此获得的药物组合物同时或顺序地施用于患有共核蛋白病的患者。

[0229] 因此,根据该第三方面,本发明提供了药物组合物中的5HT3-拮抗剂,该药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为活性成分的所述5HT3-拮抗剂,与也在药物组合物中与药物载体或媒介物混合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合同时或顺序地施用,用于治疗需要所述治疗的患者的共核蛋白病。

[0230] 根据该方面,5HT3-拮抗剂在所述药物组合物中以1 μ g至300mg的每单位形式量存在,与药物载体或媒介物混合;所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺在所述组合物中的存在量为0.125mg至3000mg,与药物载体或媒介物混合。更特别地,该剂量,即所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的每单位形式剂量在IR单位形式中为0.125mg至1500mg,有利地为1.5mg至1500mg,更有利地为1.6mg至1500mg,优选为1.625mg至1500mg,或在ER单位形式中为3mg至3000mg。

[0231] 所述药物组合物中用于与所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合治疗共核蛋白病的优选5HT3-拮抗剂选自:阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐;多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其甲磺酸盐一水合物,量/单位形式相当于20mg至200mg多拉司琼甲磺酸盐;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,尤其是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,量/单位形式相当于2mg至32mg,通常为2mg至16mg昂丹司琼碱;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.1mg至2mg,通常为0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5 μ g至100mcg雷莫司琼盐酸盐;以及托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱。

[0232] 包含所述优选的5HT3-拮抗剂的所述药物组合物与优选选自普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物的、也在药物组合物中的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合同时或顺序施用于患有共核蛋白病的患者,所述药物组合物包含所述普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物,每单位形式的量相当于0.125mg至42mg,通常相当于选自1.5mg至42mg、1.6mg至42mg、1.625mg至42mg、3mg至42mg、大于4.5mg至42mg、大于6mg至42mg以及6.5mg至42mg范围的普拉克索二盐酸盐一水合物,其与药物载体或媒介物混合。

[0233] 包含所述优选的5HT3-拮抗剂的所述药物组合物与也在药物组合物中的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合同时或顺序施用于患有共核蛋白病的患者,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺优选地选自普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物,药物组合物包含所述普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物,每单位形式的量相当于0.125mg至45mg,通常相当于选自1.5mg至45mg、1.6mg至45mg、1.625mg至45mg、3mg至45mg、大于4.5mg至45mg、大于6mg至45mg以及6.5mg至45mg范围的普拉克索二盐酸盐一水合物,与药物载体或媒介物混合。

[0234] 根据一个实施方案,特别是治疗开始时的使用,所述药物组合物中的所述普拉克索以相当于0.125mg至21mg或0.125mg至20mg普拉克索二盐酸盐二水合物的每单位形式的量存在,与药物载体或媒介物混合。特别地,所述组合物中的所述每单位形式的量相当于选自以下的范围:1.5mg至20mg、1.6mg至20mg、1.625mg至20mg、3mg至20mg、大于4.5mg至20mg、大于6mg至20mg和6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0235] 更特别地,所述普拉克索或其药学上可接受的盐的量,在IR制剂中,相当于0.125mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物,有利地相当于选自以下的范围:大于1.5mg至21mg,1.6mg至21mg,1.625mg至21mg,3mg至21mg,大于4.5mg至21mg,大于6mg至21mg,以及6.5mg至21mg的普拉克索二盐酸盐一水合物;和

[0236] 在ER制剂中,相当于选自以下的范围:3mg至42mg,大于4.5mg至42mg,大于6mg至42mg,以及6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0237] 根据该第三方面的包含5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的组合物也注定用于治疗共核蛋白病,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为(R)/(S)-混合物形式,日剂量为150mg至3000mg,通常为300mg至3000mg,所述日剂量包括相当于0.375mg至42mg、优选大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体日剂量,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺也存在于剂量单位形式的药物组合物中,与药物载体或媒介物混合。

[0238] 如此制备的包含5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的组合物也注定用于治疗共核蛋白病,6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺为外消旋体,日剂量相当于0.75mg至84mg、优选大于12mg至84mg或13mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺也在剂量单位形式的药物中,与药物载体或媒介物混合。

[0239] 这些经常相互组合使用的药物组合物允许首次使用普拉克索来实质性和有效地治疗患有共核蛋白病(诸如帕金森氏病、Lewy体痴呆、与葡萄糖脑苷脂酶(GBA)突变相关的帕金森氏病和多系统萎缩)的患者。

[0240] 如果5HT3-拮抗剂是昂丹司琼,则要与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-

2-胺组合施用于患者的每片剂量为2mg至16mg,通常为2mg至8mg或4mg至8mg。

[0241] 昂丹司琼也可以存在于用于透皮施用、皮下施用、静脉内施用的组合物中,以缓释的组合物例如缓释片剂或胶囊剂,或组合产品,例如作为透皮药物递送系统(TDDS)诸如作为贴剂,优选类似于Cho J-R等人2016年描述的基质贴剂;贴剂泵、输液泵或微型泵;或诸如Koland M等人2013年所描述的速溶颊膜。

[0242] 在共核蛋白病的治疗中,5HT₃-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合使用,并且两种活性成分可以同时或顺序或以固定剂量组合共同施用,该固定剂量组合包括药物组合物,该药物组合物包含5HT₃-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,与药学上可接受的载体或媒介物混合。

[0243] 5HT₃-拮抗剂组分(a)和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)可以单独或一起以任何常规口服或肠胃外剂量单位形式施用,诸如胶囊、片剂、散剂、扁囊剂、混悬剂、溶液或透皮装置。

[0244] 在分别(同时或顺序)施用每单位形式有效量的所述5HT₃-拮抗剂和每单位形式有效量的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的情况下,它们的每一种可以包装在包含在容器中与药物载体或媒介物混合的所述5HT₃-拮抗剂和另一个单独容器中与药物载体或媒介物混合的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(优选普拉克索)的试剂盒中。

[0245] 对于与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合用于治疗共核蛋白病的预期用途,5HT₃-拮抗剂被配制在药物组合物中,其中所述5HT₃-拮抗剂与药物载体或媒介物混合。

[0246] 对于它们同时施用治疗共核蛋白病,所述5HT₃-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(优选普拉克索)也可以一起并与药物载体或媒介物被配制在药物组合物(固定剂量组合)中。

[0247] 本发明的第四方面

[0248] 根据第四方面,本发明提供药物组合物,其包含作为其活性成分之一的有效量的如上所述的5HT₃-拮抗剂或其药学上可接受的盐和溶剂化物之一;和作为第二活性成分的有效量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,与药物载体或媒介物混合。

[0249] 所述5HT₃-拮抗剂和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺一起配制在固定剂量组合中,该固定剂量组合由药物组合物组成,该药物组合物包含所述5HT₃-拮抗剂组分(a)和所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b),与药物载体或媒介物混合。

[0250] 固定剂量组合确保安全、同时施用5HT₃-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0251] 5HT₃-拮抗剂成分(a)的每单位形式剂量的范围为1 μ g至300mg;6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)的每单位形式剂量的范围为0.125mg至3000mg。

[0252] 特别地,根据该第一方面,本发明提供了剂量单位形式的药物组合物,其包含与药物载体或媒介物混合的:

[0253] (a) 5HT₃-拮抗剂,其每单位形式的量为1 μ g至300mg;和

[0254] (b) 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,选自:外消旋体或其药学上可接受的盐,每单位形式的量相当于0.25mg至84mg普拉克索二盐酸盐一水合物;普拉克索或其药学上可接受的盐,量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物;(R)/(S)-混合物,其每单位形式的量为50mg至3000mg,包括相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体每单位形式的量,或者

[0255] 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,选自:外消旋体或其药学上可接受的盐,每单位形式的量相当于0.25mg至90mg普拉克索二盐酸盐一水合物;普拉克索或其药学上可接受的盐,其量相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物;(R)/(S)-混合物,其每单位形式的量为50mg至3000mg,包括相当于0.125mg至45mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体每单位形式的量;。

[0256] 优选地,5HT₃-拮抗剂的量/单位形式至少与显示有效的或被批准用于预防或治疗术后恶心和呕吐或用于预防化学疗法引起的恶心和呕吐的小儿或成人剂量一样高,并且可能是所述剂量的6倍。

[0257] 特别地,根据第一实施方案,本发明提供由剂量单位形式的药物组合物组成的固定剂量组合,该药物组合物包含作为组分(a)的5HT₃-拮抗剂,选自阿扎司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于5mg至10mg阿扎司琼盐酸盐;多拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其甲磺酸盐一水合物,量/单位形式(以多拉司琼甲磺酸盐计)为20mg至200mg;格拉司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,尤其是其盐酸盐,量/单位形式相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱;昂丹司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐二水合物,量/单位形式相当于2mg至32mg、通常为2mg至16mg昂丹司琼碱;帕洛诺司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于为0.1mg至2mg、通常为0.25mg至0.5mg帕洛诺司琼碱;雷莫司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5μg至100mcg雷莫司琼盐酸盐;和托烷司琼及其药学上可接受的盐和溶剂化物,特别是其盐酸盐,量/单位形式相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱;和作为组分(b)的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,其量/单位形式为0.125mg至3000mg;与药物载体或媒介物混合。

[0258] 优选地,在所述药物组合物中,所述5HT₃-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,其每单位形式的量相当于2mg至32mg昂丹司琼碱,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物,其每单位形式的量为0.125mg至42mg,或其每单位形式的量为0.125mg至45mg。

[0259] 更特别地,每IR单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)的剂量通常为0.125mg至1500mg,有利地为1.6mg至1500mg,优选1.625mg至1500mg,取决于安全性和耐受性[与5HT₃-拮抗剂组分(a)组合]。

[0260] 所述每IR单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量通常为1.5mg至1500mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。

[0261] 根据该第一实施方案,如果固定剂量组合的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)是普拉克索或药学上可接受的盐或溶剂化物,则每单位形式的剂量范围相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物,通常相当于选自1.5mg至42mg、1.6mg至42mg、1.625mg至42mg、3mg至42mg、大于4.5mg至42mg、大于6mg至42mg以及6.5mg至42mg的

范围的普拉克索二盐酸盐一水合物,取决于安全性和耐受性,与5HT₃拮抗剂组合。

[0262] 在一些情况下,特别是在治疗开始时使用,根据该第一实施方案,所述药物组合物中的所述普拉克索以相当于0.125mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式的量存在,或以相当于0.125mg至10mg、有利地1.5mg至10mg、更有利地1.6mg至10mg、优选1.625mg至10mg普拉克索二盐酸盐一水合物的每单位形式的剂量范围存在,取决于安全性和耐受性,与5HT₃-拮抗剂组合。

[0263] 如果固定剂量组合的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)为(R)/(S)-混合物,则每单位形式的剂量范围为50mg至3000mg,包括每单位形式的量相当于0.125mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体量。

[0264] 每IR单位形式的(R)/(S)-混合物形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量范围为1.5mg至1500mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。上述范围可以包括在较宽的剂量范围内,包含每IR单位形式较低6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺剂量。所述每单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺较宽的剂量范围可以是0.125mg至1500mg,有利地1.5mg至1500mg,优选1.6mg至1500mg。特别地,每IR单位形式的(R)/(S)-混合物形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量范围为50mg至1500mg,包括量相当于0.125mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。

[0265] 如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索,则每IR单位形式的剂量范围相当于0.125mg至21mg,优选大于6mg至21mg或6.5mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。

[0266] 通常,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物,则每IR单位形式的剂量范围是0.125mg至10mg,有利地是1.5mg至10mg,取决于安全性和耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。如果5HT₃-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物,则与普拉克索二盐酸盐一水合物组合的每IR单位形式的昂丹司琼剂量相当于2mg至16mg或4mg至16mg昂丹司琼碱。以上普拉克索二盐酸盐一水合物的剂量范围可以包括在较宽的剂量范围内,包括每IR单位形式较低的普拉克索二盐酸盐一水合物剂量。所述每IR单位形式的普拉克索二盐酸盐一水合物较宽的剂量范围可以是每IR单位形式0.125mg至10mg、1.5mg至10mg、1.6mg至10mg或1.625mg至10mg。

[0267] ER制剂(包括缓释组合物和透皮治疗系统诸如透皮贴剂)中的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺的剂量/单位形式的范围3mg至3000mg,取决于耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。

[0268] 如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索,则剂量范围/ER单位形式相当于1.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。有利地,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索,则所述剂量范围/ER单位形式相当于选自以下的范围:大于4.5mg至42mg、优选大于6mg至42mg和6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0269] 通常,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物,则剂量范围/ER单位形式为1.5mg至20mg,通常为3mg至20mg。有利地,如果所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索或其药学上可接受的盐,则

所述剂量范围/ER单位形式将相当于大于4.5mg至20mg,优选大于6mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0270] 如果5-HT₃拮抗剂是昂丹司琼,则剂量/ER单位形式的范围为4mg至32mg或8mg至32mg。

[0271] 如果5-HT₃拮抗剂是多拉司琼,则与以上述剂量/单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合的剂量/单位形式的范围将为1.5mg至200mg,优选20mg至200mg(以多拉司琼甲磺酸盐计)。

[0272] 根据该第一实施方案,如果固定剂量组合的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)是ER制剂(包括缓释组合物和透皮治疗系统诸如透皮贴剂)中的(R)/(S)-混合物,则所述剂量范围/ER单位为150mg至3000mg,有利地为300mg至3000mg,包括每单位形式的量相当于3mg至42mg、优选大于6mg至42或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的(S)-对映体,取决于耐受性(与5HT₃-拮抗剂组合)。

[0273] 根据该第一实施方案,如果固定剂量组合的所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)为外消旋体,则所述剂量范围/ER单位形式将相当于选自大于9mg至42mg、优选大于12mg至42mg和13mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物的范围。

[0274] 根据又一个实施方案,本发明提供了由药物组合物组成的药物固定剂量组合,该药物组合物包含与药物载体或媒介物混合的作为组分(a)的5HT₃-拮抗剂,其量/单位形式至少与显示为有效的或被批准用于预防和治疗术后恶心和呕吐或用于预防由化学疗法引起的恶心和呕吐小儿或成人剂量一样高;和作为组分(b)的有效剂量/单位形式的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0275] 根据本发明的第四方面的有利的药物组合物包括与药物载体或媒介物混合的:

[0276] (a) 5HT₃-拮抗剂,其量至少与已证明有效的或被批准用于预防和治疗术后恶心和呕吐或用于预防或治疗化学疗法引起的恶心和呕吐的小儿或成人剂量一样高;和

[0277] (b) 普拉克索二盐酸盐一水合物,其量至少与批准用于治疗帕金森氏病的剂量一样高。

[0278] 根据本发明的另一方面的优选药物组合物包括与药物载体或媒介物混合的:

[0279] (a) 5HT₃-拮抗剂,选自昂丹司琼及其药学上可接受的盐,其量以昂丹司琼计为2mg至32mg,4mg至32mg或4mg至16mg;和

[0280] (b) 6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺,选自普拉克索及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其量相当于0.125mg至42mg,或特别是在治疗开始时相当于1.5mg至20mg或大于6mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0281] 更特别地,在所述固定剂量组合中,所述6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组分(b)是普拉克索二盐酸盐一水合物,其每IR-单位形式的剂量范围选自大于4.5mg至21mg、大于6mg至21mg和6.5mg至21mg普拉克索二盐酸盐一水合物,或者其每ER-单位形式的剂量范围,选自大于4.5mg至42mg、大于6mg至42mg以及大于6.5mg至42mg。

[0282] 药物组合物

[0283] 对于与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺组合在治疗共核蛋白病中的预期用途,5HT₃-拮抗剂被配制在药物组合物中,其中所述5HT₃-拮抗剂与药物载体或媒介物混合。

[0284] 特别地,如上所述,根据本发明,上述5HT3-拮抗剂和6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺通常单独或一起配制为药物组合物,用作用于治疗患有共核蛋白病的患者的药物。

[0285] 药物组合物可以配制成口服形式,例如片剂或明胶胶囊,其中6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者5HT3-拮抗剂或者两种活性成分与载体或媒介物剂混合,该载体或媒介物可以包含稀释剂,诸如纤维素、右旋糖、乳糖、甘露醇、山梨糖醇或蔗糖;润滑剂,诸如酸、硬脂酸钙或硬脂酸镁、聚乙二醇、二氧化硅或滑石粉;如果需要,可以包含粘合剂,例如硅酸铝镁、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮。

[0286] 所述口服形式可以用蔗糖或用各种聚合物包衣的片剂;或者,可选择地,可以通过使用载体,诸如丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物;纤维素衍生物,诸如羟丙基乙基纤维素;或其他合适的材料来制造片剂,以通过逐渐释放预定量的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或5HT3-拮抗剂或两种活性成分来具有延长的或延迟的活性。口服制剂也可以是胶囊剂形式,允许延长释放6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或5HT3-拮抗剂或这两种活性成分。

[0287] 药物组合物也可以配制成TTS,诸如贴剂,其中活性成分或活性成分的混合物可以包含佐剂,诸如D-山梨醇、明胶、高岭土、对羟基苯甲酸甲酯、聚山梨酸酯80、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯、聚维酮、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、酒石酸、二氧化钛和纯净水。贴剂还可以含有皮肤渗透性增强剂,诸如乳酸酯(例如乳酸月桂酯)、三醋精或二甘醇单乙醚。

[0288] “透皮药物递送系统”使用透皮药物制剂和掺入这种透皮药物制剂的透皮贴剂提供透皮递送。例如,透皮药物递送系统可以包括贴剂、乳膏、凝胶、洗剂或糊剂形式的组合物,包含5HT3-拮抗剂(例如昂丹司琼)。透皮制剂的实例可包括但不限于,如US 6,562,368中描述的那些;如US 7,029,694;US 7,179,483;US 8,241,662和US 2009/0018190中描述的透皮凝胶制剂;透皮或透粘膜药物制剂,可用于局部或透皮应用;如WO 2005/039531、US2007/022379、US 2010/0216880,US 2014/0037713和US 8,652,491中所述的溶液、乳膏、洗剂、喷雾剂、软膏剂、凝胶剂、气雾剂和贴剂药物递送,如WO2013/061969和US 2014/0271796中描述的透皮吸收制剂,这些专利的公开内容通过引用整体并入本文。透皮贴剂还可以包括但不限于:如US 9,782,536中所述的具有包含柔性特征和/或柔性导管附接的留置式刚性导管的贴剂泵;如US 9,724,462中所述的选择性可激活的贴剂泵;如US 9,623,173中所述的连接到无线通信系统的贴片泵;如US 9,616,171中所述的顺应性贴片泵;US 8,915,879中所述的输液泵;US 8,480,649中所述的便携式输液药物递送;US 8,282,366中所述的微型泵;和US 7,828,771中所述的贴剂泵;这些专利的公开内容通过引用整体并入本文。其他透皮贴剂可以包括但不限于;如US 8,802,134中所述的在粘合剂层组合物中掺入奥昔布宁的贴剂,粘合剂层组合物包含丙烯酸类聚合物作为粘合剂基础剂,并且丙烯酸类聚合物是聚甲基丙烯酸甲酯与聚丙烯酸酯的共聚物;如US 8,877,235中所述的由支撑层和布置在支撑层的至少一个表面上的粘合剂层组成的贴剂;如US 5,441,740和US 5,500,222中所述的使用甘油单酯或脂肪酸的甘油单酯的混合物作为皮肤渗透增强剂的贴剂;如US 5,686,097、US 5,747,065、US 5,750,137和US 5,900,250中所述的使用单甘油酯

或单甘油酯与乳酸酯的混合物作为皮肤渗透增强剂的贴剂；如US 5,614,211和US 5,635,203中所述的在储库的皮肤近侧表面上具有非速率控制的粘结层但不影响药物释放的贴剂；如US 5,212,199、US 5,227,169、US 5,601,839和US 5,834,010中所述的使用三醋精作为渗透增强剂的贴剂；如US 6,555,129中所述的具有自粘层形式的基质物质的贴剂，其中基质物质由含铵基的(甲基)丙烯酸酯共聚物组成；如US 6,743,441、7,081,249、US 7,081,250、US 7,081,251、US 7,081,252和US 7,087,241中所述的透皮贴剂；这些专利的公开内容通过引用整体并入本文。优选地，透皮药物递送系统是贴剂、贴剂泵、输液泵或微型泵。

[0289] 在上述药物组合物中，优选的5HT₃-拮抗剂活性成分是昂丹司琼碱或其盐酸盐二水合物，或是多拉司琼碱或多拉司琼甲磺酸盐一水合物，优选的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺活性成分是普拉克索碱或普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0290] 在用于口服、皮下、静脉内、透皮或局部施用的本发明的药物组合物中，活性成分优选与经典药物载体或媒介物混合，以剂量单位的形式施用。

[0291] 剂量，即要施用于患者的单一剂量中的活性成分的量，可以根据患者的年龄、体重和健康状况而广泛变化。该剂量包括根据每种5HT₃-拮抗剂的效力和患者的年龄施用1 μ g至300mg的剂量，以及根据患者的年龄施用1.5mg至1500mg的6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺，通过静脉内、皮下、口服或经皮施用一天一次至三次，并且根据每种有效成分的剂量强度。

[0292] 如果5HT₃-拮抗剂是昂丹司琼盐酸盐二水合物，则所述剂量范围为2mg至32mg、4mg至32mg或4mg至16mg(以昂丹司琼碱计)；并且，如果6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺是普拉克索二盐酸盐一水合物，则所述剂量范围为0.125mg至42mg，优选为1.5mg至42mg，或者特别是治疗开始时为1.5mg至20mg。

[0293] 优选的组合物有利地包含普拉克索或其药学上可接受的盐，每单位形式的量相当于大于4.5mg至42mg，有利地大于6mg至42mg或6.5mg至42mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0294] 在初始治疗的情况下，所述普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物的量相当于大于4.5mg至20mg、大于6mg至20mg或6.5mg至20mg普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0295] 所有上述每单位形式的普拉克索剂量范围还包括特别是在初始滴定普拉克索日剂量的情况下使用的低剂量。然而，根据本发明，在用上述组合(包括固定剂量组合)治疗共核蛋白病中的治疗有效的普拉克索或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量方案相当于大于4.5mg/天至42mg/天、优选大于6mg/天至42mg/天普拉克索二盐酸盐一水合物。

[0296] 本发明的组合通过允许施用比被批准用于减轻帕金森氏病的运动症状的最大推荐剂量高的普拉克索的剂量，也将使普拉克索的功效得到充分表达，并且代表了用于治疗共核蛋白病的新的工具，该共核蛋白病诸如帕金森氏病、Lewy体病(LBD)或Lewy体痴呆(DLB)、与葡萄糖脑苷脂酶(GBA)突变相关的帕金森病、阿尔茨海默氏病、AD的Lewy体变体、伴有脑铁积聚的神经退行性变和多系统萎缩。

[0297] 本发明的药物组合物与适合于不同施用方式的经典赋形剂配制。特别有利的是以下形式的制剂：片剂、多芯片剂、包衣片剂、口腔崩解片、缓释片剂、硬胶囊或软胶囊、缓释胶囊、用于透皮给药的贴剂、口服液、预定单位形式的糖浆或悬浮液以及用于静脉内或皮下给药的小瓶。

[0298] 因此，例如，要与6-丙基氨基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-胺(优选地是普拉

克索二盐酸盐一水合物,其量/IR-单位形式为0.125mg至21mg、优选3mg至21mg,或在一些情况下其量/IR单位形式为0.125mg至10mg、通常为1.5mg至10mg、优选1.6至10mg,以0.375mg至42mg,在某些情况下为3mg至20mg、优选地大于6mg至20mg的日剂量施用)组合施用的本发明的药物组合可包含:阿洛司琼盐酸盐,其量/单位剂量(以阿洛司琼计)为0.25mg至2mg,以0.25mg至3mg的日剂量施用;阿扎司琼盐酸盐,其量/单位剂量为5mg至10mg,以15mg至20mg的日剂量施用;多拉司琼甲磺酸盐一水合物,其量/单位剂量(以多拉司琼甲磺酸盐计)为25mg至200mg,以75mg至200mg的日剂量施用;格拉司琼盐酸盐,其量/单位剂量相当于0.5mg至2mg格拉司琼碱,以1.5mg至8mg的日剂量施用;昂丹司琼盐酸盐二水合物,其量/单位剂量相当于2mg至8mg昂丹司琼碱,以6至32mg的日剂量施用;帕洛诺司琼盐酸盐,其量/单位剂量相当于0.25至0.5mg帕洛诺司琼碱,以0.75至2mg的日剂量施用;雷莫司琼盐酸盐,其量/单位剂量为50 μ g至20mg,以75mcg至40mg的日剂量施用;托烷司琼盐酸盐,其量/单位剂量相当于2.5mg至5mg托烷司琼碱,以7.5至20mg的日剂量施用。

[0299] 在小儿或肥胖患者的情况下,可以根据体重决定5HT₃-拮抗剂的日剂量。因此,例如,可以以0.4-0.5mg/kg的日剂量施用阿扎司琼盐酸盐,可以以9-9.5mg/kg的日剂量施用多拉司琼甲磺酸盐,可以以0.09-0.11mg/kg的日剂量施用格拉司琼盐酸盐,可以以0.45-0.55mg/kg的日剂量施用昂丹司琼盐酸盐二水合物,可以以0.03mg/kg的日剂量施用帕洛诺司琼盐酸盐,可以以0.5-0.6mg/kg的日剂量施用托烷司琼盐酸盐。

[0300] 实施例1

[0301] 测试了5HT₃拮抗剂在人体中预防普拉克索的胃肠道(GI)不良反应(AE)的能力。

[0302] 在接受单一口服剂量的普拉克索二盐酸盐一水合物(“普拉克索”)并接受单一口服剂量的昂丹司琼盐酸盐二水合物(“昂丹司琼”)或者在接受单一口服剂量的普拉克索二盐酸盐一水合物(“普拉克索”)但不接受单一口服剂量的昂丹司琼盐酸盐二水合物(“昂丹司琼”)的受试者中进行了I期研究。该研究是单中心、单盲研究。

[0303] 这项研究的目的是证明昂丹司琼可以安全地减轻以等于或高于被批准用于治疗帕金森氏病或临床试验显示对治疗抑郁症有效的剂量的剂量施用的普拉克索的胃肠道副作用。

[0304] 要参加研究,参与者必须符合以下纳入/排除关键标准:

[0305] 关键纳入标准

[0306] 1. 包括年龄在20-45岁之间的男性和女性受试者。

[0307] 2. 有育龄潜力的女性必须同意戒酒,否则从筛选期到研究退出访视后的14天,应使用以下两种医学上可接受的避孕形式:具有杀精子胶的避孕套或具有杀精子胶的隔膜或宫颈帽、或宫内节育器(IUD)。男性伴侣做过输精管切除术的女性必须同意使用额外的一种医学上可接受的避孕形式。为了安全起见,受试者必须同意在最终访视后的14天内实施上述节育方法。

[0308] 3. 具有非育龄潜力的女性,定义为手术不育(子宫切除术后、双侧卵巢切除术或双侧输卵管结扎状态)或绝经后至少12个月,在研究期间不需要避孕。原因必须记录在原始文档中。

[0309] 4. 具有育龄潜力的女性伴侣的男性必须同意从筛选期至研究退出访视后的14天使用高效的、医学上可接受的避孕形式。具有育龄潜力的女性伴侣、本身是手术不育(输精

管切除术后)的男性必须同意在同一时期内使用带有杀精子剂的避孕套。为了安全起见,男性受试者必须同意在最终访视后的14天内实施上述节育方法。

[0310] 5. 受试者根据其病史(包括个人和家庭的精神病史)以及体格检查、心电图(ECG)、生命体征和实验室检查的结果确定必须是身体健康的。仅当研究者或指定人员认为医学异常不会给受试者的健康带来严重的额外风险或干扰研究目标时,才可以包括患有该异常的受试者。

[0311] 6. 受试者必须能够清楚地、可靠地传达其医疗状况的变化。

[0312] 7. 体重指数(BMI)在19.0至32.0kg/m²(包括两者)之间的受试者。

[0313] 8. 能够同时吞咽多个药片或胶囊的受试者。

[0314] 9. 受试者必须签署知情同意书,表明他们了解研究的目的和所需的程序,并愿意参加该研究并遵守研究程序和限制。

[0315] 关键排除标准:

[0316] 将受试者从研究招募中排除的标准如下:

[0317] 1. 可能会干扰受试者在试验期间的安全性、使他们面临不必要的风险或干扰研究目标的任何与临床相关的急性或慢性疾病。

[0318] 2. 已知干扰研究药物吸收、分布、代谢或排泄的胃肠道、肝脏或肾脏疾病或其他病情的历史或存在。

[0319] 3. 药物滥用史、已知药物成瘾或对滥用药物或酒精的测试呈阳性。

[0320] 4. 药物或其他重大过敏史。

[0321] 5. 已知对普拉克索、或者对昂丹司琼或类似的5-羟色胺受体拮抗剂、或者对阿瑞匹坦或类似的物质P/NK1受体拮抗剂过敏。

[0322] 6. QT间隔延长的历史和/或当前QT间隔延长,先天性长QT综合征,电解质异常(例如,低钾血症或低镁血症),充血性心力衰竭,缓慢性心律失常或导致QT延长或在筛选第1天的1级AV阻滞的其他医药产品,或服药前,男性 ≥ 450 QTcF,女性 ≥ 470 QTcF。

[0323] 7. 在进入研究的1个月内,使用中枢活性药物或止吐药进行治疗。

[0324] 8. 烟草或尼古丁使用者(在入选本研究前停止使用烟草或尼古丁一年或一年以上的受试者除外)。

[0325] 9. 每天过量饮用含黄嘌呤的饮料(即 >500 mg/天咖啡因)。

[0326] 10. 在研究进行期间(从筛选访视到最后一剂研究药物)不愿意减少长时间的剧烈运动的受试者。

[0327] 11. 乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体的检测结果呈阳性。

[0328] 12. HIV 1或2血清学检测结果呈阳性。

[0329] 13. 在研究期间可能需要任何医疗或牙科治疗。

[0330] 14. 在第1天允许前14天内使用任何处方药或非处方药。此外,如果此期间超过14天,则在允许(第1天)前禁止任何具有中枢效果的药物等于药物半衰期的5倍的时间段。

[0331] 15. 受试者在研究期间不太可能合作,和/或在研究者看来是不太依从的。

[0332] 16. 在紧急情况下无法联系到的受试者。

[0333] 17. 在研究进入30天内摄入调查药物。

[0334] 18. 在筛选时显示由C-SSRS(哥伦比亚自杀严重程度评定量表)评估的过去6个月

内有自杀意念的证据。

[0335] 纳入研究后,参与者在早晨每天一次服用单次递增口服剂量的普拉克索(研究的第1时段)。普拉克索的起始剂量为0.5mg,并且每天以0.5mg的增量增加剂量。一旦受试者达到他/她的第一难耐剂量(FID-1),就会停止向上的剂量递增。第一难耐剂量(FID)定义为:

[0336] --(1)次呕吐;或

[0337] -两(2)次干呕,或

[0338] --(1)次持续超过1小时的严重恶心(3级;定义为干扰日常生活活动或口服热量或液体摄入不足的恶心;表明胃管喂食、总肠胃外营养或住院治疗),或

[0339] -每4小时有三(3)次连续发作,等级为中度恶心(2级;定义为主观上有症状的,但不干扰日常生活活动),或

[0340] --(1)次中度腹泻(2级;定义为比基线多4-6次大便)。

[0341] 当受试者仅达到普拉克索的FID-1时,将受试者冲洗至少5天,然后进入研究的第2时段,在此期间,受试者接受单次日口服剂量的普拉克索,从0.5mg开始并以0.5mg增量向上滴定以及与口服昂丹司琼盐酸盐二水合物(10mg,相当于8mg昂丹司琼碱)一起,直到受试者再次达到上述定义无法忍受剂量。口服普拉克索加口服昂丹司琼的FID称为FID-2。

[0342] 如果受试者在第2时段以与FID-1相同或更低的剂量达到FID-2,并且在研究者认为没有安全问题且受试者同意的情况下,则该受试者接受与FID-2相同剂量的普拉克索,第二天是更高剂量的口服昂丹司琼盐酸盐二水合物(20mg,相当于16mg昂丹司琼碱),并且该方案规定,该受试者应继续进行使用更高剂量的昂丹司琼盐酸盐二水合物(20mg,相当于16mg昂丹司琼碱)的其余剂量滴定,直到达到无法忍受的剂量(FID2+)。该方案的所有其他规定保持不变。评估与为剂量递增日所计划的评估相同。

[0343] 在每个研究日,随访受试者在药物施用后直至8小时的AE、生命体征和ECG。另外,在筛选时和在研究结束时进行实验室检查。

[0344] 该研究招募了三名受试者。下表1总结了受试者的人口统计学特征。

[0345] 表1:研究中招募的受试者的人口统计学特征

[0346]

受试者ID	性别	年龄(岁)	基线体重(kg)
1001(019)	女	40	76.4kg
1005(027)	女	30	54.8kg
1006(001)	男	41	99.1kg
1007(004)	男	38	64.9kg
1008(008)	男	39	81.8kg

[0347] 在研究期间,所有受试者均达到FID-1(仅普拉克索)。在所有5名受试者中,剂量限制性毒性是胃肠道不良事件。对于所有受试者,FID-2高于FID-1。在研究的第2时段期间,5名受试者中的3名耐受方案允许的最大普拉克索剂量6mg,因此这些受试者未达到FID-2(普拉克索和昂丹司琼)。换句话说,昂丹司琼与普拉克索的同时施用防止发生与高剂量普拉克索有关的剂量限制性胃肠道不良事件。表2列出了每个受试者的FID-1值(仅普拉克索)和FID-2值(普拉克索+昂丹司琼)。

[0348] 表2. 第一难耐剂量(FID)值列表

	受试者 ID	FID-1 (仅普拉克索)	FID-1 剂量限制性不良事件	FID-2 普拉克索+昂丹司琼
[0349]	1001	2.5 mg	GI 问题	>6.0 mg
	1005	2.0 mg	干呕	3.0 mg
	1006	0.5 mg	中度恶心	1.0 mg
[0350]	1007	4.5 mg	严重恶心	>6.0 mg
	1008	1.5 mg	呕吐	>6.0 mg

[0351] 如下表3所示,在所有受试者中,第2时段期间的最大耐受剂量 (MTD) 高于第1时段期间的MTD,而2名受试者的MTD-2增加了3倍以上。

[0352] 表3. 最大耐受剂量 (MTD) 列表

	受试者 ID	MTD-1 (仅普拉克索)	最大耐受剂量 普拉克索+昂丹司琼	MTD2/MTD1
	1001	2.0 mg	> 6.0 mg	> 3.0
	1005	1.5 mg	2.5 mg	1.67
[0353]	1006	NA (在 0.5mg 下 不耐受)	0.5 mg	> 1.0
	1007	4.0 mg	> 6.0 mg	> 1.5
	1008	1.0 mg	> 6.0 mg	> 6

[0354] MTD: 最大耐受剂量

[0355] 结合起来,结果表明昂丹司琼与普拉克索共同施用减轻了报道的单独使用普拉克索的剂量限制性胃肠道不良反应,因此表明5HT3-拮抗剂可将普拉克索以在单独施用普拉克索时的非耐受剂量施用于人。

[0356] 总之,昂丹司琼与普拉克索的共同施用抑制了与单独服用普拉克索相关的胃肠道不良事件的发生,从而使普拉克索的剂量安全且可耐受地提高2倍以上,从而获得了该药物的更大疗效。

[0357] 参考文献

[0358] -Al-Mansoori et al.2013:Al-Mansoori KM,Hasan MY,Al-Hayani A,El-Agnaf M,“The role of α -synuclein in neurodegenerative diseases:from molecular pathways in disease to therapeutic approaches”;Curr.Alzheimer Res.2013 Jul;10 (6):559-568.

[0359] -Chen et al.2016:Chen M,Weiwei Yang W,Li Xin,X,Li Xuran,Wang P,Feng Yue F,Yang H,Chan P,and Yu S;“Age-and brain region-dependent α -synuclein oligomerization is attributed to alterations in intrinsic enzymes regulating α -synuclein phosphorylation in aging monkey brains”;Oncotarget.2016 Feb 23;7

(8):8466-8480.

[0360] -Cho J-R et al 2016:Cho J-R,Duong AV,Nguyen LTT,Chi S-C.“Design of transdermal matrix patch containing ondansetron”.J Pharm Investigation.2016 46(7):677-684.

[0361] -Corrigan et al.2000:Corrigan MH,Denahan AQ,Wright CE,Ragual RJ,Evans DL;Corrigan MH,Denahan AQ,Wright CE,Ragual RJ,Evans D;“Comparison of pramipexole,fluoxetine,and placebo in patients with major depression”;Depress Anxiety.2000;11(2):58-65.

[0362] -Inden et al.2009:Inden M,Kitamura Y,Tamaki A,Yanagida T,Shibaike T,Yamamoto A,Takata K,Yasui H,Taira T,Ariga H,Taniguchi T;“Neuroprotective effect of the antiparkinsonian drug pramipexole against nigrostriatal dopaminergic degeneration in rotenone-treated mice.”;Neurochem Int.2009 Dec; 55(8):760-7.

[0363] -Jellinger KA 2008a:Jellinger KA,“A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain”;Acta Neuropathol.2008 Jul; 116(1):1-16.

[0364] -Jellinger KA 2008b:Jellinger KA,“Neuropathological aspects of Alzheimer disease,Parkinson disease and frontotemporal dementia”; Neurodegener.Dis.2008;5(3-4):118-121.

[0365] -Kakimura et al.2001:Kakimura J,Kitamura Y,Takata K,Kohno Y,Nomura Y, Taniguchi T;“Release and aggregation of cytochrome c and alpha-synuclein are inhibited by the antiparkinsonian drugs,talipexole and pramipexole”;Eur J Pharmacol.2001 Apr 6;417(1-2):59-67.

[0366] -Kim et al.2004:Kim S,Seo JH,Suh YH,“Alpha-synuclein,Parkinson’s disease,and Alzheimer’s disease”;Parkinsonism Relat.Disord.2004 May;10 Suppl.1:S9-13.

[0367] -Koland M et al.2010:Koland M,Sandeep VP.Charyulu NR.“Ondansetron Hydrochloride:Effect of Additives on in vitro Drug Release and Mucosal Permeation”.J Young Pharmacists.2010,2(3):216-222.

[0368] -Luo et al.2016:Luo HT,Zhang JP,Miao F;“Effects of pramipexole treatment on the α -synuclein content in serum exosomes of Parkinson’s disease patients”;Exp Ther Med.2016 Sep;12(3):1373-1376).

[0369] -Marques and Outeiro 2012:Marques O,Outeiro TF;“Alpha-synuclein:from secretion to dysfunction and death”;Cell Death Dis.2012 Jul 19;3:e350.doi: 10.1038/cddis.2012.94.

[0370] -Ono et al.2013:Ono K,Takasaki J,Takahashi R,Ikeda T,Yamada M; “Effects of antiparkinsonian agents on β -amyloid and α -synuclein oligomer formation in vitro”;J Neurosci Res;2013 Oct;91(10):1371-81).

[0371] -O’Regan et al 2017:O’Regan G,DeSouza RM,Balestrino R,

“Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson Disease” *J Parkinson’s Dis* 7 (2017) 411-422-DOI 10.3233/JPD-171092.

[0372] -Prusiner SB et al.2015:Prusiner SB,Woerman AL,Mordes DA,Watts JC,Rampersaud R,Berry DB,Patel S,Oehler A,Lowe JK,Kravitz SN,Geschwind DH,Glidden DV,Halliday GM,Middleton LT,Gentleman SM,Grinberg LT,Giles K,“Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism”;*Proc Natl Acad Sci USA*;2015,Sep 22;112 (38) :E5308-17.

[0373] -Schapira et al.2013:Schapira AH,McDermott MP,Barone P,Comella CL,Albrecht S,Hsu HH,Massey DH,Mizuno Y,Poewe W,Rascol O,Marek K. “Pramipexole in patients with early Parkinson’s disease (PROUD) :a randomised delayed-start trial”;*Lancet Neurol*.2013 Aug;12 (8) :747-55) .

[0374] -Schneider CS and Mierau J,1987:Schneider CS,Mierau J “Dopamine autoreceptor agonists:resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine”;*J.Med Chem*.1987 Mar;30 (3) :494-8.

[0375] -Shi et al.2014:Shi M,Liu C,Cook TJ,Bullock KM,Zhao Y,Ginghina C,Li Y,Aro P,Dator R,He C,Hipp MJ,Zabetian CP,Peskind ER,Hu SC,Quinn JF,Galasko DR,Banks WA,Zhang J; “Plasma exosomal α -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson’s disease”;*Acta Neuropathol*.2014 Nov;128 (5) :639-50.doi:10.1007/s00401-014-1314-y.Epub 2014 Jul 6.

[0376] -Soria et al 2017:Soria FN,Engeln M,Martinez-Vicente M,Glangetas C,Lopez-Gonzales J,Dovero S,Dehay B,Normand E,Vila M,Lopez-Gonzales MJ,Favereaux A,Georges F,Lo Bianco C,Bezard E,Fernagut; “Glucocerebrosidase deficiency in dopaminergic neurons induces microglial activation without neurodegeneration”;*Hum Mol Genet* 2017 Jul;26 (14) :2603-2615.

[0377] Stuendl A,Kunadt M,Kruse N,Bartels C,Moebius W,Danzer KM,Mollenhauer B,Schneider A; “Induction of alpha-synuclein in aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies”*Brain* 2016,139;481-494.