



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월10일
(11) 등록번호 10-2623819
(24) 등록일자 2024년01월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - A61K 31/428 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
 - A61K 31/439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 - A61P 25/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - A61K 31/428 (2013.01)
 - A61K 31/4178 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7031743
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월26일
 - 심사청구일자 2021년03월02일
- (85) 번역문제출일자 2019년10월25일
- (65) 공개번호 10-2020-0014273
- (43) 공개일자 2020년02월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/024344
- (87) 국제공개번호 WO 2018/183192
 - 국제공개일자 2018년10월04일
- (30) 우선권주장
 - 62/477,187 2017년03월27일 미국(US)
 - 62/528,228 2017년07월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 - US09303045 B
 - British Journal of Clinical Pharmacology,
64(5), 591-602, 2007.
 - Journal of Neuropsychiatry Clin. Neurosci.,
27:1, 2015.
- (73) 특허권자
 - 체이스 테라퓨틱스 코포레이션
 - 미국 20006 워싱턴 노스웨스트 스위트 520, 케이 스트리트 1825
- (72) 발명자
 - 체이스, 토마스 엔.
 - 미국 20006 워싱턴 1825 케이 스트리트 노스웨스트 스위트 520
 - 클라렌스-스미스, 캐슬린 이.
 - 미국 20006 워싱턴 1825 케이 스트리트 노스웨스트 스위트 520
- (74) 대리인
 - 정대섭, 조용환

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 5HT3-길항제를 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 치료적으로 유효한 1일 투여량을 투여할 수 있도록 한다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 단독으로 투여했을 때, 프라미펙솔에 의해서 약영향/효과가 야기되어, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 투여량이 제한되었지만, 5HT3-길항제를 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 사용함으로써, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 치료적으로 유효한 1일 투여량을 가능하게 하여 시누클레인병변성 장애로 고통받는 환자의 신경보호 치료가 용이하게 되고 약영향이 경감된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물로서, 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물의 유효한 일일 투여량과 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 치료적으로 유효한 일일 투여량을 배합하여 유효한 일일 투여량을 상기 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물의 유효한 일일 투여량은 1mcg 내지 300mg 인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물의 유효한 일일 투여량은 온단세트론 기준 4mg 내지 32mg이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이고, 상기 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 치료적으로 유효한 일일 투여량은 1.5mg 내지 42mg인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레인병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물과 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은; 약제학적 운반체 또는 부형제와 각각 혼합되고, 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물과 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는; 약제학적 조성물로 용량 단위형(dosage unit form)으로 각각 제형화되는(formulated) 것을 특징으로

로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물과 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은; 약제학적 운반체 또는 부형제와 각각 혼합되고, 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 단위형 당 양(amount per unit form)이 온단세트론 기준 0.5mg 내지 32mg이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 단위형 당 양이 0.125mg 내지 3000mg인 것을 포함하는; 약제학적 조성물로 용량 단위형으로 각각 제형화되는 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물과 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은; 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 단위형 당 양이 온단세트론 기준의 2mg 내지 32mg이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이면서 단위형 당 양이 4.5mg보다 크고 42mg까 지인 것을 포함하는; 약제학적 조성물로 용량 단위형으로 각각 제형화되는 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이면서 단위형 당 양이 6mg보다 크고 42mg까 지인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이면서 단위형 당 양이 6.5mg 내지 42mg인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 및 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은; 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합되고, 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 기준의 0.5mg내지 32mg의 단위형 당 양이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 3000mg의 단위형 당 양인 것을 포함하는; 약제학적 조성물로 용량 단위형으로 함께 제형화되는 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 및 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합되고, 약제학적 조성물로 용량 단위형으로 함께 제형화되는데, 상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 기준의 0.5mg 내지 32mg의 단위형 당 양이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 0.125mg 내지 42mg의 단위형 당 양의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 4.5mg 내지 42mg의 단위형 당 양의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 6mg 보다 크고 42mg까지의 단위형 당 양의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 기준 2mg 내지 32mg에 해당 하는 단위형 당 양의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 42mg의 단위형 당 양의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 시누클레이병변은 파킨슨병, 루이소체 치매, 글루코세레브로시다제 유전자 돌연변이 및 다계통 위축증으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 조성물.

청구항 18

환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합되고,

(a) 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 - 1µg 내지 300mg의 단위형 당 양 -, 및

(b) 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 - 이는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드

모노하이드레이트 0.25mg 내지 84mg에 해당하는 단위형당 양의 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 및 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 42mg에 해당하는 단위형당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함하는, 50mg 내지 3000mg의 단위형 당 양의 (R)/(S)-혼합물 또는 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 -을 포함하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 4.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 6mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물.

청구항 21

제 18항에 있어서,

상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 6.5mg내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형당 양의 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물.

청구항 22

제18항에 있어서,

상기 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 온단세트론 기준 2mg 내지 32mg에 해당하는 단위형 당 양의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 42mg의 단위형 당 양의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 것을 특징으로 하는 환자의 시누클레이병변을 치료하기 위한 용량 단위형 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 3월 27일에 출원된 미국 가출원번호 제62/477,187호 및 2017년 7월 3일에 출원된 미국 가출원번호 제 62/528,288호의 우선권을 주장하며, 상기 가출원들에 개시된 내용 전부가 본 출원에서 참고로 인용된다.

[0002] 본 발명은 시누클레인병변(synucleinopathies), 즉 인간 중추신경계의 신경퇴행성 장애의 치료, 특히 알파 시누클레인 올리고머화 및 축적(응집, aggregation)에 기인한 신경독성 과정의 치료에 관한 것이다.

[0003] 본 발명은 세로토닌 수용체 서브타입-3 의 길항제("5HT3-길항제") 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-

1,3-벤조티아졸-2-아민을 함유하는 약제 배합물을 포함하는 시누클레인병변 치료용 신규 배합물, 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다.

- [0004] 본 발명에 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다.
- [0005] CNS: 중추 신경계
- [0006] IR: 조성물로부터 활성성분의 즉시 방출(속방형) (Immediate Release)
- [0007] ER: 조성물로부터 활성성분의 서방성 방출(서방형) (Extended Release)
- [0008] GI: 위장의
- [0009] AE(s): 역효과/악영향(adverse effect(s))
- [0010] SNCA: 시누클레인- α 또는 α -시누클레인
- [0011] MSA: 다계통 위축증(Multiple System Atropy)
- [0012] PD: 파킨슨병(Parkinson's Disease)
- [0013] LBD: 루이소체 치매(Lewy Body Dementia)
- [0014] AD: 알츠하이머병(Alzheimer's Disease)
- [0015] 시누클레인병변(Synucleinopathy): 뇌에서 α -시누클레인이 비정상적으로 축적되고, 진행되고, 퍼져서, 생기는 질병. 즉 α -시누클레인이 중추 신경계, 말초 신경계 및 자율 신경계에 침착(deposit)된다. 시누클레인병변(또한 α -시누클레인병변이라고도 한다)은 파킨슨 병, 루이소체 치매(LBD, Lewy Body Dementia), 또는 루이소체성 치매(DLB, Dementia with Lewy bodies), 알츠하이머병, AD의 루이소체 변종, 다계통 위축증, 뇌 철분축적에 의한 신경변성, 및 글루코세레브로시다제(Glucocerebrosidase, GBA) 돌연변이와 관련된 파킨슨성 질환을 포함하고, 이들로 제한되지 않는 신경 퇴행성 질환이다.
- [0016] TTS: 경피흡수(치료)시스템(Transdermal Therapeutic System)
- [0017] 5HT3-길항제의 유효한 일일(1일) 투여량(용량)(effective daily dose): 여기서 사용된 이 표현은 치료에 대한 현재 지침에 따르면 항암의 화학요법을 진행하는 소아 또는 성인 환자의 메스꺼움 및 구토를 방지하거나 치료하기 위한 양만큼의 5HT3-길항제의 용량으로서 보통 1 μ g 내지 300mg이다.
- [0018] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민: 카이랄 화합물로서, 라세미체, 화학적으로 (R,S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, (R)-입체이성질체로서, 화학적으로 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(텍스프라미펙솔, dexpramipexole, INN), 및 (S)-입체이성질체로서, 화학적으로 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(프라미펙솔, pramipexole, INN)로 이용가능한 카이랄 화합물이다. 이 세가지 화학적 개체는 이의 산부가염 및 이의 용매화물로서 각각 분리될 수 있는 기본 물질이다. 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 또한 미국채용명(USAN) "프라미펙솔 하이드로클로라이드"로 알려져 있다. 본 발명에서 사용되는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은, 특별히 언급하지 않는 한, 프라미펙솔, 라세미체 및 프라미펙솔/텍스프라미펙솔 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 나타내는 일반 명칭이다.
- [0019] (R)/(S)-혼합물: 이 용어는 본 발명에 따른 활성 성분으로 사용되는 텍스프라미펙솔/프라미펙솔의 물리적 혼합물을 나타낸다.
- [0020] (S)-거울상이성질체: 이 용어는 (S)-입체이성질체를 나타내는 것으로, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 용량(1일 또는 단위형 당)과 관련하여 사용되는데, 상기 용량(dose)은, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민에서, 5HT3-길항제에 의해 길항작용된 도파민 작용에 주로 책임이 되는 용량을 포함한다. 특히, (S)-거울상이성질체는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 존재하는 S-입체이성질체를 나타내기 위해 사용되고, 그리고 유사하게, 단독으로 사용되는 프라미펙솔과 구별하기 위해, (R)/(S)-혼합물중에 존재하는 (S)-성분으로 존재하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타내기 위해 사용된다.
- [0021] 다음 용어들, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 텍스프라미펙솔, 프라미펙솔, (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드

로-1,3-벤조티아졸-2-아민, (S)-거울상이성질체, 라세미체 및 (R)/(S)-혼합물은, 다른 언급이 없는 한, 유리 염기(free bases) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 그리고 이와 관련된 용량(1일 용량 또는 단위형 당 용량, daily dose, or dose per unit form)은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상응하는 양으로 제공된다.

[0022] 유효한 프라미펙솔 용량/단위형 또는 유효한 (S)-거울상이성질체 용량/단위형: 이는 프라미펙솔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 (S)-거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 단위형 당 용량(dose per unit form)으로, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 42mg에 상응하는 양이다. 여기서 언급되고 사용된 프라미펙솔 및 (S)-거울상이성질체는 동일한 화학적 개체를 말하며, 용어 (S)-거울상이성질체는 라세미체 및 혼합물의 조성물을 설명할 때 일반적으로 사용된다.

배경 기술

[0023] SNCA(Synuclein-알파) 유전자에 의해 인코딩된 140개의 아미노산으로 이루어진 단백질인 알파-시누클레인은 인간 두뇌에서 풍부하게 발견되며, 주로 뉴런 터미널, 특히 피질, 해마, 흑질, 및 소뇌에서 발견되며, 여기서 이것은 신경조절물질 방출을 조절하는데 기여하며 혈액으로 들어가며(Marques and Outeiro, 2012, 이하 참고 문헌에 구체적으로 인용한다) CNS에 기인하는 엑소좀으로 패키징된다(Shi et al, 2014).

[0024] 정상적인 상황에서 이 가용성 단백질은 축적(응집, aggregation)에 저항하는 안정적으로 접힌 사합체(tetramer)를 형성하는 듯 보인다. 그러나 알려지지 않은 이유로 어떤 병적인 상태에서 알파-시누클레인은 (피브릴을 형성하면서) 올리고머화되고 축적된다. 이 비정상적인 경로를 따라 독성 시누클레인 종이 형성되어 엑소좀내로 운반된 말초 순환으로 전달된다고 알려져 있다.

[0025] 비정상적인 알파-시누클레인 올리고머화 및 축적은 시누클레인병변, 특히 PD, LBD, 글루코세레브로시다제(GBA) 돌연변이와 연관된 파킨슨성 질병, MSA, 다계통 위축증, 특정형태의 알츠하이머 질환 및 몇몇 다른 질환의 원인으로 생각되는데, 이러한 질환들을 총괄적으로 시누클레인병변이라고 한다. 알파-시누클레인은 특히 두뇌에 풍부한, 어디에나 있는 단백질로 파킨슨병(PD), 알츠하이머 질환 및 다른 신경퇴행성 질환의 발병과정에 중요한 역할을 하는 것으로 자명한 것으로 가정되어 왔다(Kim et al, 2004). 환자의 혈장 엑소좀에서 모노머 대 올리고머 시누클레인 종의 비정상적인 비율은 시누클레인병변의 진단상 특징으로 제안된다.

[0026] PD는 1817년 제임스 파킨슨에 의해 처음 기술된 인간 CNS의 보통의 신경퇴행성 장애이다. 이 병은 세가지 주요 임상 증상(clinical sign), 안정시 떨림(resting tremor), 운동 완서(bradykinesia: 느리게 움직이는 서동증) 및 근육 경직을 보인다. 또한, 자세 불안 및 다양한 신경행동 장애가 일어날 수 있다. 미국에서만 백만명이상의 개인이 멈추지 않고 가차없이 진행하는 장애로 고통을 받는 것으로 추산된다. 더욱이 PD의 유병률(prevalence)은 미국 인구의 일반적인 고령화와 더불어 계속 증가되고 있다. 파킨슨 증상은 흑질 선조체 시스템내의 도파민 작용성 뉴런의 점진적인 손실을 반영한다고 여겨진다. 이러한 퇴행성 과정의 원인은 완전하게 이해되고 있지 않지만 알파-시누클레인이 비정상적인 신경독성 종으로의 오처리(misprocessing)와 관련이 있는 것으로 보인다.

[0027] LBD는 진행성 치매의 가장 흔한 형태 중 하나이다. LBD의 주요 특징은 진행성 인지기력 감퇴, 환시 및, 움직임 둔화, 걷기의 어려움과 근육 경직 같은 파킨슨성 운동 증상을 포함한다. 몇몇은 또한 우울증을 겪기도 한다. LBD의 증상은 신경 세포의 선택적인 손실에 의해 야기되는데 이는 주로 시누클레인의 오처리의 결과이고, 루이소체 증가(build-up) - 많은 퇴행성 뉴런내에 구형 시누클레인이 축적 -되는 것과 관련된다. 연구자들은 왜 알파-시누클레인이 루이소체로 축적되는지, 어떻게 시누클레인 종이 LBD 증상을 일으키는지 알지 못한다. LBD의 형성은 파킨슨병의 지표로 간주되어왔다. 그러나, LBD는 알츠하이머병의 산발성 및 가족성 원인의 60%까지 관찰된다(Al-Mansoor et al. 2013). 따라서, 알파-시누클레인의 축적은 신경퇴행성질환 발달의 주요 단계로 강하게 암시되어 왔다(Al-Mansoor et al. 2013).

[0028] PD 또는 뇌간-지배형 LBD 및 LBD 또는 루이소체성 치매(DLB)는 두 가지 가장 빈번한 알파-시누클레인병변이며, 중추, 말초 및 자율 신경계에 알파-시누클레인퇴적이 광범위하게 일어나는 진행성 다발계 신경퇴행성 장애이다(Jellinger KA 2008). 치매가 있거나 없는 PD와 DLB(또는LBD) 사이에 상당한 임상적 및 병리학적 중첩이 있다고 보고되었는데, 이는 바락(Braak) LD 5단계 및 6단계에 해당하며, 모두 다양한 알츠하이머-형 병리학과 자주 관련된다(Jellinger KA 2008). 치매는 보통 LB병리학의 진행된 단계와 상관관계는 없으나, 수반되는(concomitant) 알츠하이머 병소나 혼합된 병변과 또한 관련될 수도 있다(Jellinger KA 2008a).

[0029] 알츠하이머 질환(AD)은 β -아밀로이드 펩타이드, 포스포릴레이트 타우 단백질(3-및 4-리피트 타우)의 퇴적 및 α -시누클레인(aSyn) 퇴적이 특징으로 알려져 있다(Jellinger KA 2008b). 산발성 파킨슨병 및 루이소체성 치매

(DLB) 같은 루이소체 치매(LBD)는 뉴런, 신경돌기, 교세포, 시냅스전 말단에 aSyn-포지티브 퇴적을 보이는 반면, 전측두엽 치매는 타우-양성 및 타우-음성, 유미키프틴- 및 TDP-43-양성 뉴런성 및 교세포성 함유물(neuronal and glial inclusions)을 나타낸다(Jellinger KA 2008b). 같은 두뇌에서 다양한 분배 패턴으로 일어날 수 있는 주요 단백질 사이의 분자 상호작용은 다양한 표현형 및 혼합 병변 즉, 뇌간과 편도체에 aSyn 병변을 갖는 AD, PD 및 AD 병소를 지닌 DLB, 및 다양한 퇴적물의 혼합물을 갖는 전측두엽치매와 연관되는 반면, 다른 것은 다른 병소없이 단 하나의 주요 병변이 특징이다(즉, 치매의 다발성 병변(tangle, 엉킴) 우세형, 순수 PD, 뇌간-우세 LBD) (Jellinger KA 2008b).

- [0030] 기립성 저혈압을 갖는 MSA는 한때 샤이-드레거 증후군으로 불렸던 신경계 질환에 대한 현재사용되는 용어이다. 증추 및 자율 신경계의 진행성 질환은 어지러움이나 기절을 일으키는 기립성 저혈압(기립할 때 혈압의 과도한 저하)의 특징을 갖고 있다. 다계통 위축증은 기립성 저혈압 없이 일어날 수 있으나, 요로에서의 관여(급뇨/요실금)가 있다. 신경과 의사는 장애를 세가지 타입으로 분류한다: 느린 운동, 경직된 근육 및 떨림 같은 파킨슨병 증상을 포함하는 파킨슨병-타입; 조정력과 언어능력문제를 일으키는 소뇌-타입; 파킨슨병과 소뇌 장애 증상 모두를 포함하는 복합-타입. 요실금, 변비, 남성의 발기 불능 문제는 이 병의 초기에 발생한다. 다른 증상은 일반화된 무기력증, 복시, 기타 시력 장애, 호흡곤란, 삼킴 장애, 수면 장애 및 땀 감소를 포함한다. 이 병이 다른 것과 유사하기 때문에 정확한 진단에는 몇 년이 걸릴 수 있다.
- [0031] 글리코세레브로시다제 유전자(GBA)의 돌연변이(mutation)는 상염색체 열성 질환, 고셔병(Gaucher disease)을 일으킨다. 다른 종류의 증거는 변종 GBA가 파킨슨병의 위험 인자라고 제시하고 있다. 현재 GBA돌연변이는 특발성 PD의 전개에 단일의 가장 큰 위험으로 생각된다. 임상 및 약리학적으로 GBA PD는 특발성 PD와 거의 동일시된다(O'Regan et al, 2017). GBA 돌연변이 운반체에서 증가된 PD 리스크로 이어지는 분자 메커니즘이 완전히 명확하게 밝혀지지 않는 않지만, 시누클레인 축적과 연관되는 듯 보인다(Soria et al, 2017).
- [0032] 비록 빈도는 낮지만 다른 여러 장애들은 시누클레인병변으로 여겨진다. 이러한 장애는 할러보르텐-스파츠(Halleworden- Spatz) 증후군, 뉴런 축색돌기 발육이상, 정신적 외상성 뇌손상을 포함한다. 할러보르텐-스파츠 증후군의 증상은 파킨슨증상, 근육긴장 이상, 삼킴곤란/구어장애, 팔 다리의 강직/강성, 치매, 경직을 포함한다.
- [0033] 시누클레인 축적으로 이어지는 과정이 시누클레인병변성 장애가 일어나는 뉴런 손상 및 파괴의 중심적 요인일 수 있다.
- [0034] 이러한 시누클레인병변에서의 축적 메커니즘은 확실하지 않다. 현재 증거로는 알파 나선형 구조가 베타 주름진 입체형태로의 전환 및 후속 올리고머화가 시누클레인의 피브릴화 및 축적에 대한 발병의 선행사건일 수 있다. 이러한 특징은 또한 매우 신경독성일 수 있는 프리온 단백질의 비정상적인 과정과 유사하다. 세린-129자리에서 알파-시누클레인의 인산화 반응(Phosphorylation)이 원인 인자로 암시되어 왔다(Chen et al, 2016). 위 저자에 따르면, 알파-시누클레인의 프리온 형태가 특히 다계통 위축증의 병원체 요인(causal agent)일 수 있다고 한다. 프리온은 잘못접히고, 올리고머화하고, 축적되고, 다른 세포로 전파될 수 있는 작은 단백질이다. 뇌에서의 결과는 심오하고 전파되는 신경독성 과정이다.
- [0035] 따라서, 시누클레인의 초기 잘못접힘, 올리고머화 및 축적을 억제하는 것은 시누클레인병변성 질환의 진행을 완화하거나 심지어 진행을 막는데 유익할 수 있다.
- [0036] 상술한 바와 같이, 알파-시누클레인은 세포바깥 중으로 쉬게 배출(배설, 분비, excrete)되며 뇌척수액, 혈액, 소변, 타액에서도 발견된다(Marques and Outteiro, 2012). 알파-시누클레인 배출 메커니즘은 완전히 이해되지 않지만, 연구를 통해 알파-시누클레인의 적어도 일부가 엑소솜, 식균작용 기원(origin)의 40내지 100nm 막소낭(membrane vesicles)으로 배출됨을 알게되었다(reviewd in Shi et al, 2014). CNS으로부터 기인하는 혈장 엑소솜에서 단량체 종 대 올리고머 종(species)의 비율이 질병의 심각성과 상관관계가 있을 수 있는데 (Shi et al, 2014), 혈장 엑소솜 알파-시누클레인 종이 질병의 진행을 모니터링하는데 도움이 될 수 있음을 제안하고 있다. 유사하게, 엑소솜 알파-시누클레인 수준이 LBD를 갖는 환자의 횡단면 샘플들에서 장애(손상, impairment)의 심각성과 관련된다(Stuendle et al, 2016).
- [0037] 위 기재사항을 기초로, 뇌에서 유래되는 혈장 엑소솜에서 단량체 대 올리고머 알파-시누클레인종의 비율을 정상화하는 약은 시누클레인병변과 연관된 신경퇴행성 진행을 완화시키거나 심지어 진행을 막아야 한다.
- [0038] 초기 시누클레인 올리고머화 및 축적을 표적(target)으로 삼는 PD 관련 시누클레인병변 및 관련된 장애를 치료하기 위한 다양한 조성물이 제안되어 왔다. 주로 발견 과정은 프리온- 및 시누클레인-유발 신경퇴행의 세포성

및 동물 모델과 관련이 있다(Prusiner et al, 2015). 불행하게도, 이들 모델들 어느것도 입증되지 않았고, 이들 모델들 모두가 인간에게 효과가 있는지와 관련해서는 불확실한 예측자(predictors)로 현재는 간주되고 있다. 그럼에도 불구하고 더 나은 발견 기술이 없는 상황에서 현재 이모델은 계속 널리 사용되고 있다,

- [0039] 고려할 여지가 있는 것으로 현재 제안되고 있는 제약제(pharmaceutical agents)는 프라미펙솔 및 이의 유사체 같은 작은 분자들을 포함하고 있다.
- [0040] 프라미펙솔은 본 발명에서 전체 기재를 참고로 인용되는 US 4,886,812에서 기술된 합성 아미노티아졸 유도체이다. 이는 비-에르고린 류의 도파민 작용제로(Schneider CS and Mierau J, 1987), 3번의 동일하게 나누어진 양으로 0.375mg/day 내지 4.5mg/day 용량으로 파킨슨병의 운동 증상 치료용으로 승인되었다(Mirapex® Prescribing Information, July, 2016). 프라미펙솔은 0.125mg, 0.25mg, 1mg, 1.5mg의 프라미펙솔 디클로라이드 모노하이드레이트를 함유하는 즉시 방출성(속방형, immediate release) 정제로 공급되며, 서방성 정제는 4.5mg의 프라미펙솔 디클로라이드 모노하이드레이트를 함유한다.
- [0041] 프라미펙솔이 파킨스성 증상 완화에 널리 사용되긴 하지만, 질병 조절제(disease modifying agent)로서의 잠재적 가능성은 상당한 연구관심 대상이 되어왔다.
- [0042] 프라미펙솔은 생체외에서 시누클레인 올리고머 형성을 감소시킨다고 보고되었다(Ono et al, 2013). 프라미펙솔이 쥐의 PD 모델에서 알파-시누클레인에 대한 면역반응성은 감소시키는 반면, 도파민 뉴런상의 로테논 독성 효과를 억제시킨다는 관련 연구가 있다. 또한, 프라미노펙솔은 H₂ O₂ 플러스 시토크롬c에 의해 인간의 야생형(wild-type) 알파-시누클레인의 생체외 올리고머화를 감소시킨다(Inden et al, 2009). 프라미펙솔은 인간 신경모세포종 SH-SY5Y 세포에서 알파-시누클레인의 축적을 억제하는 것으로 관찰된다(Kakimura et al, 2009). 혈청 엑소솜에서 알파-시누클레인의 상대적 발현(expression)은 PD-형 환자의 프라미펙솔 치료중에 감소하는것으로 관찰된다(Luo et al, 2016).
- [0043] 또한, 프라미펙솔은 PD의 생체외 세포 및 생체 내 동물 모델에서 다양하게 신경보호 효과를 나타내는 것으로 보고되기 시작되었다. 이러한 보호 효과 메커니즘은 확실하지 않다. 불행하게도, 동물 모델에서 프라미펙솔의 보호 효과는 일반적으로 미미하며, 인간 투여용으로 안전하게 허용되는 것보다 고용량을 필요로 한다. PD의 운동 증상 치료용으로 허용된 용량의 프라미펙솔이 535명의 PD환자가 참여한, 임의적으로 추출되고, 통제되는 임상 실험에서 신경보호(질병조절) 활성을 보이는데 실패한 것은 놀랄일이 아니다(Schapira AH 2013).
- [0044] (R)/(S)-혼합물로서, 이 혼합물은 치료유효량의 텍스프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 및 치료유효량의 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물로 이루어지고, PD 치료용으로 유용하고, US 2008/0014259에 기술되어 있으며, 이는 본 발명에서 전체 기재를 참고로 인용된다.
- [0045] US 2008/0014259에 따르면, 두개의 거울상이성질체는 두뇌세포, 척수 및 미토콘드리아에 축적되는 능력에 의해 신경보호 효과가 있는데, 여기서 거울상이성질체는 프라미펙솔의 도파민 작용제 활성과 독립적으로 신경학적 기능에 긍정적인 효과를 발휘한다. 상기 문헌은 신경보호제로서 조성물을 제안하고 있고, 그리고 프라미펙솔 약 0.0625mg내지 약 6mg 와텍스프라미펙솔 5000mg까지를 배합한 약제학적으로 유효량을 제안하고 있다. 그러나 상기 문헌은 도파민적 작용에 기인한 프라미펙솔 역효과를 강조하고 있고, 동일 출원자의 W02008/113003(본 발명에서 전체 내용을 참고로 인용된다)에 의해 확인된 바와 같이 프라미펙솔 저용량을 선호하는 경향이 있다.
- [0046] 본 발명에서 전체 내용을 참고로 인용되는 US213/0116292에 따르면, 텍스프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물은 신경퇴행의 진행을 완화시키거나, 신경세포 사멸을 방지하거나, 또는 신경퇴행의 진행을 완화시키고 신경세포 사멸을 방지함으로써 작용한다. 그러나 상기 문헌에는 텍스프라미펙솔의 이러한 가능하고 주목할만한 작용에 대한 언급이 더 이상 없다.
- [0047] 텍스프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 합성, 특히 텍스프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 합성은 본발명에서 전체 내용을 참고로 인용되는 US2012/0253047에 기술되어 있다.
- [0048] 불행하게도, 시누클레인병환자에 대한 프라미펙솔의 투여와 관련된 제한들에 의해서, 많은 동물 모델에 의해서 더 많은 신경보호용량으로 사용이 잠재적으로 예상되었어도, 그러한 사용은 제한받게 된다. 첫째, 시누클레인-관련 신경독성에 대한 추정적인 유리한 효과를 설명하는 매카니즘은 여전히 완전히 이해되지 않는다. 두번째, 동물 모델연구에서 효과크기는 작으며, 상대적으로 높은 약제용량에서만 나타난다. 두개의 상황 모두가 PD 환자에서 엑소솜 시누클레인에서 프라미펙솔-유도된 변화가 상기 문헌에서 관찰되며, 여기서 프라미펙솔의 최대 허

용 용량(투여량, dose)인 4.5mg/day가 환자에게 투여되었다(Mirapex Package Insert, Revised July, 2016).

[0049] 루오(Luo et al, 2016)의 연구에서, 허용된 치료 용량에서 프라미펙솔로 파킨슨병 환자의 치료는 알파- 시누클레인의 상대적 발현을 상당히 낮출지라도(치료 전 값과 비교하여), 효과의 크기는 미미하다. 프라미펙솔을 고용량으로 사용하면 더욱 효과적이기는 하나, 구토와 메스꺼움 같은 부작용이 고용량 사용을 배제시킨다. 예를 들어, 코리간(Corrigan et al, 2000)의 연구에 의하면 4.5mg의 최대 권고 용량(Pramipexole FDA-approved package Insert)보다 그렇게 많지 않아 거의 차이가 나지 않은 프라미펙솔 5mg/day를 투여한 환자 76%가 메스꺼움을 일으켰고 39%가 구토를 일으켰다. 더욱이 환자의 36%는 짐작컨데 참을 수 없는 GI 이상 반응(adverse event)때문에 연구를 마칠 수가 없었다.

[0050] US 2014/0024644는, 5HT3-길항제 활성을 가지며 5HT3 수용체의 억제에 의해 치료가능한 많은 질병의 치료에 유용한, 아자바이사이클로알킬 옥사바이사이클로알킬 또는 옥사아자바이사이클로알킬 그룹으로 에스테르화되거나 N-치환된 인돌-(또는 인다졸)-카복실산 에스테르 또는 아마이드 계열을 개시하고 있다. 상기 문헌은 또한 5HT3-길항제로 치료될 수 있는 다양한 장애를 열거하고 있는데, 이러한 장애로, 구토, 편두통, 물질 남용 및 중독, 신경퇴행성 및 정신의학 장애(파킨슨병을 포함), 위장 장애, 면역성 장애, 죽상 동맥경화증 및 염증을 기술하고 있다. 또한 상기 문헌은 추가 설명없이 프라미펙솔을 포함하는 많은 활성제와 함께 상기 5HT3-길항제의 가능한 배합을 개시하고 있다.

[0051] 본 발명자들은 US2011/0071135에서 5HT3-길항제를 포함하는 구토방지제와 아세틸콜린에스테라제 억제제를 배합함으로써 아세틸콜린에스테라제 억제제 투여량(doses)을 증가시킬 가능성에 대해 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0052] 결론적으로, 현존하는 많은 문헌, 특히, Willner et al, 1994, Corrigan et al, 2000, US 2008/0014259, US2011/0071135, US2014/0024644 문헌에도 불구하고, 아무도 프라미펙솔 효능을 안전하게 증가시키는데 성공하지 못했으며, 프라미펙솔은 지금 현재에도 파킨슨병의 치료에 단지 미미한 활성을 제공할 뿐이다.

[0053] 따라서, 프라미펙솔로 시누클레인병변으로 고통 받는 환자에게 안전하고 장기간 지속되며 효과적인 치료를 제공하는 문제는 여전히 해결되지 않고 있다.

과제의 해결 수단

[0054] 본 발명은 PD-형 장애가 있는 사람에게 임상적으로 상당한 정도까지 증상 시작을 지연시키거나, 증상 진행을 늦추거나, 또는 증상 시작을 지연시키고 증상 진행을 늦추는 정도까지 제대로 된 신경보호 효과를 안전하게 가능하게 하는 프라미펙솔 치료범위를 증가시킨다.

[0055] 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 같은 5HT3-길항제는 프라미펙솔 고용량에 따른 GI 부작용을 감소시키거나 심지어 없앴으로써 프라미펙솔의 시누클레인병변 개선을 가능하게 할 수 있다는 것이 이제 밝혀졌다.

[0056] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과, 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 같은 5HT3-길항제의 배합은, CNS에 기인하는 혈장 엑소좀에서 이러한 배합이 없으면 비정상적인 단량체대 올리고머 시누클레인 비율을 정상화함으로써 작용하는 것으로 또한 밝혀졌다.

[0057] 5-HT3수용체 억제제, 또는 단순히 5HT3-길항제라고도 하는 5-HT3 수용체 길항제를 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 사용함으로써 역효과를 최소화하면서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물의 치료적으로 효과를 갖는 1일 용량을 유지하면서 시누클레인병변으로 고통 받는 환자의 치료가 가능하다는 것이 더 밝혀졌다.

[0058] 더 나아가, 상기 5HT3-길항제는 파킨슨병 (근육)운동 증상(motor symptoms) 완화용으로 권고된 프라미펙솔 1일 최대용량보다 높은, 심지어 훨씬 높은, (S)-거울상이성질체를 포함하는 1일 용량으로 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 안전하게 투여하게 해주는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로 시누클레인병변, 특히 PD, 루이소체 질환, 글루코세레브로사다제(GBA) 돌연변이와 관련된 파킨슨병 및 MSA로 고통받는 환자의 상태가 개선되었다.

- [0059] 특히, 5HT3-길항제의 보호 작용은 프라미펙솔 1일 용량(투여량)을 권고되고 공인된 최대 용량의 적어도 4배 내지 10배까지, 심지어 그 이상까지 증가시킬 수 있게 해주는 것으로 밝혀졌다.
- [0060] 성분(a)로서 온단세트론 또는 허용되는 이의 염 또는 용매화물 같은 5HT3-길항제와 성분(b)로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 배합은 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 CNS에 기인하는 혈장 엑소좀에서 단량체 대 올리고머 시누클레인 종의 비정상적인 비율을 정상화하도록 작용한다.
- [0061] 따라서, 본 발명은 CNS에 기인하는 혈장 엑소좀내의 단량체 대 올리고머 시누클레인 종의 비정상적인 비율을 정상화하는 방법으로 작용함으로써 시누클레인병변 치료용 5-HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 배합(물)(combination)을 제공한다.
- [0062] 본 발명은 치료적으로 유효한 일일 투여량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 유효한 일일 투여량의 5-HT3-길항제를 배합하여(combination) 환자를 치료하는 것을 포함하는 시누클레인병변으로 고통받은 환자를 치료하는 방법을 또한 제공한다.
- [0063] 본 발명의 한 실시예에서, 5-HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적 운반체와 혼합하여 조성물로 각각 제형화되며(formulated), 상기배합으로 치료를 요하는 환자에게 따로 각기 투여된다.
- [0064] 본 발명에 따른 다른 실시예에서, 5-HT3-길항제와 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 함께 혼합되어 약제학적 운반체와 함께 약제 조성물(고정-용량 배합물)로 제형화되어 치료를 요하는 환자에게 투여된다.
- [0065] 항암 화학요법 치료 후 뒤따르는 메스꺼움과 구토를 치료하고 방지하는 것에 효과적이고 바람직한 것으로 승인되어 유익한 것으로 알려진 어떠한 5HT3-길항제는 신경퇴행성 질환 치료용으로 현재 사용되는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 사용될 수 있거나, 또는 신경퇴행성 질환 치료용으로 사용되는 것보다 높은 용량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 사용될 수 있다. 이 배합물의 장기적인 사용은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민에 존재하는 (S) -거울상이성질체에 의해 야기된 악영향을 동시에 완화하거나 심지어 제거함으로써 시누클레인병변 증상을 개선시킨다.
- [0066] 정의에서 언급한 바와 같이, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 그 자체가 유효 성분(active principle).이고, 상기 유효 성분의 염 또는 용매화물과 관계없이 독립적이다..
- [0067] 5HT3-길항제 또는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 관련하여 "이의 염 또는 용매화물" 및 "염 및 용매화물"은 5HT3-길항제 또는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 염을 의미하며, 용매, 보통 물과 용매화될 수 있다.
- [0068] 본 발명에 따라, 바람직하게, 사용되는 5HT3-길항제는 항암 화학요법후의 메스꺼움 및 구토를 방지하거나 치료하는데 승인된 것이다. 사실 놀랍게도, 화학요법 약제로 인한 메스꺼움, 구토 및 설사를 방지 또는 치료한다고 알려진 5HT3-수용체 억제제는, 특히 고용량으로 투여될 때, 시누클레인병변 치료 효능에 영향을 미치지 않으면서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민에 포함된 S-거울상이성질체의 위장 부작용을 또한 차단하는 것으로 나타났다.
- [0069] 본 발명자들이 발견한 단순하게 보이는 이 발견이 놀라운 이유는, 상기 질병들이 심각하다는 것과 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 모두 십년 이상 사용된 제품이었음에 불구하고, 지금까지 아무도 5HT3-길항제의 유효한 용량 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 유효한 용량을 배합함으로써 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 상태를 안전하게 개선시키면서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 치료 용량에 포함된 S-거울상이성질체의 용량(투여량, dose), 특히 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 용량을 증가시킬 수 있음으로써 안전하게 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 상태를 안전하게 개선할 수 있다는 것을 생각하지 못했다는 점이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0070] 특히, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 경우 5HT3-길항제와 배합하여 치료적 유효량의 프라미펙솔의 투여를 가능하게 하므로, PD 증상 치료용 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 최대 권고량(4.5mg/day)보다 상당히 초과하여 투여할 수 있어, PD같은 시누클레인병변으로 고통받는 환자 치료

효능을 증가시키고, 예상 밖으로 상당히 질병 진행을 지연시킨다.

- [0071] 따라서, 본 발명은 5HT3-길항제의 유효한 일일 투여량(dose) 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 유효한 일일 투여량을 배합하여 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 시누클레인병변 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0072] 상기 정의에 따르면, "프라미펙솔의 유효한 일일 투여량"은 파킨슨병 치료용으로 승인된 1일 용량의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상응하는 유효한 소아 또는 성인 1일 프라미펙솔 용량을 의미한다. 유효한 일일 투여량의 프라미펙솔은, 위에서 정의된 바와 같이, 5HT3-길항제와 함께 유효한 일일 투여량의 역효과/악영향 없이 파킨슨병 치료용으로 승인된 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 일일 투여량을 안전하게 투여하게 하며, 또한 상기 승인된 양보다 훨씬 고용량의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 안전하게 투여하게 한다.
- [0073] 본 발명에 따르면, "프라미펙솔의 유효한 일일 용량/투여량"은 0.375mg 내지 42mg이다. (R)/(S)-혼합물의 경우, (R)/(s)-혼합물로 투여되어 이중에 존재하는 (S)-거울상이성질체의 유효한 일일 용량은 0.375mg 내지 42mg이다.
- [0074] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명에 포함된다. 염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 같은 무기산, 또는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말레익산, 락트산, 말릭산, 타르타르산, 시트르산, 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아스파틱산, 글루탐산 등과 같은 유기산과의 산부가염이 포함된다. 용매화제는 보통 물이다.
- [0075] 본 발명에 따른 실시예에서 성분(a)로서 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 효과적이고 승인된 소아 또는 성인 투여량의 5HT3-길항제와 성분(b)로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 유효한 용량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0076] 본 발명에 따른 다른 실시예에서, 약제학적 조성물에서 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합된, 활성 성분으로서 5HT3-길항제는 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 혼합하여 투여된다.
- [0077] 본 발명에 따른 실시예에서 5HT3-길항제는 약제학적 운반체와 혼합물로 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 승인된 소아 또는 성인 단위형 당 양/단위당량 높은 양/단위형으로 제공되며, 파킨슨병의 치료에서 프라미펙솔의 부작용을 방지하거나 치료하는데 사용된다. 5HT3-길항제/단위 용량은 조성물중에 1 μ 내지 300mg이다.
- [0078] 본 발명의 실시예에서 조성물 중 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 3000mg의 양/단위형(amount/unit form)으로 존재한다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 경우, 프라미펙솔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 조성물중에 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 42mg, 0.125mg 내지 20mg, 또는 1.5mg 내지 20mg으로 존재한다.
- [0079] 특히, 본 발명의 이러한 실시예에서, 본 발명은 다음과 같은 성분들을 포함하는 약제학적 배합(물)을 제공한다.
- [0080] 다음 성분은; 성분(a): 5HT3-길항제로서, 용량 단위형(dosage unit form)으로 약제학적 조성물이고, 상기 5HT3-길항제는, 활성성분으로서, 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 의의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 양/단위형으로 5mg 내지 10mg의 아자세트론 하이드로클로라이드에 상응하는, 특히, 이의 하이드로클로라이드; 둘라세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로 1.5mg 내지 200mg의 둘라세트론 메실레이트에 상응하는, 특히 이의 메실레이트 모노하이드레이트-; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로 0.5mg 내지 2mg의 그라니세트론 기준에 상응하는, 특히 이의 하이드로클로라이드; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로 2mg 내지 32mg, 보통 2mg 내지 16mg의 온단세트론 기준에 상응하는, 특히 이의 하이드로클로라이드 디하이드레이트 양/단위형; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로, 0.1mg 내지 2mg, 보통 0.25mg 내지 0.5mg의 팔로노세트론 기준에 상응하는, 특히 이의 하이드로클로라이드; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로 2.5 μ g 내지 100mcg, 보통 5mcg 내지 20 μ g 라모세트론 하이드로클로라이드에 상응하는, 특히 이의 하이드로클로라이드; 및 약제학적 운반체 또는 부형제로 혼합되고 (admixture), 트로피세트론 및 이의 염 또는 용매화물, 양/단위형으로 2.5mg 내지 5mg의 트로피세트론 기준에

상응하는, 특히 이의 하이드로클로라이드의 양; 및

- [0081] 성분(b): 약제학적 조성물로, 프라미펙솔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 활성성분으로서, 양/단위형으로 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.125mg 내지 42mg, 또는 0.125mg 내지 20mg에 상응하는 상기 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물을 포함하고;
- [0082] 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함한다.
- [0083] 치료 초기 사용시 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 성분(b)는 조성물중에 1.5mg 내지 20mg, 1.6mg 내지 20mg, 1.625mg 내지 20mg, 3mg 내지 20mg, 4.5mg 내지 20mg, 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상응하는 양으로 존재한다.
- [0084] 고용량으로 프라미펙솔을 투여하는 경우, 프라미펙솔은 보다 넓은 범위, 1.5mg 내지 45mg, 1.6mg 내지 45mg, 1.625mg 내지 45mg, 3mg 내지 45mg, 4.5mg 내지 45mg, 6mg 내지 45mg, 6.5mg 내지 45mg에 상응하는 양으로 조성물 중에 존재한다. 바람직하게는, 프라미펙솔은 더 넓은 범위, 1.5mg 내지 42mg, 1.6mg 내지 42mg, 1.625mg 내지 42mg, 3mg 내지 42mg, 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg의 양으로 조성물중에 존재한다.
- [0085] 조성물에서 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 속방형(Immediate Release, IR) 제형에서는 1.6mg 내지 10mg, 6.5mg 내지 10mg 의 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상응하는 단위형태로 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물 중에 존재한다. 고용량 프라미펙솔 투여에서 상기 IR-단위형 당 양은 1.6mg 내지 21mg, 6.5mg 내지 21mg의 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상응한다.
- [0086] 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 서방형(Extended Release, ER) 제형에서는 약제학적으로 허용되는 운반체(carrier) 또는 부형제(vehicle)와 혼합하여 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트 4.5mg 내지 20mg, 6mg 내지 20mg에 상당하는 단위형 당 양(amount per unit form)으로 약제 조성물중에 존재한다. 고용량 프라미펙솔 투여용으로 ER-단위형 당 양은 4.5mg 내지 45mg, 6.5mg 내지 45mg의 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상당한다. 바람직하게는, ER-단위형 당 양은 4.5mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 상당한다.
- [0087] 본 발명은 시누클레인병변 치료용 약제 조성물에서 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 상기 단위형 당 용량(dose per unit form)으로 5HT3-길항제, 성분(a)를 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분(b)를 상기 단위형태용량으로 배합하여 제공한다.
- [0088] 본 발명의 다른 실시예에서, (a) 5HT3-길항제, 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 효과적이고 승인된 양/단위형 양으로 활성 성분으로서 5HT3-길항제 및 (b) 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트, 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 파킨슨병 치료용으로 승인된 용량/단위형(dose/unit form)보다 적어도 많은 양/단위형(amount/unit form)의 활성성분으로서 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0089] 상기 조성물에서 성분(a)는 1 μ g 내지 300mg 양으로 존재하고, 성분(b) 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 0.125mg 내지 45mg, 또는 1.5mg 내지 22.5mg의 양으로 존재한다. 바람직하게는, 조성물 중에 성분(a)는 1 μ g 내지 300mg의 양으로 존재하고, 성분(b) 프라미펙솔 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 0.125mg 내지 42mg, 또는 1.5mg 내지 20mg의 양으로 존재한다.
- [0090] 본 발명의 추가 실시예에서, 활성 성분으로서 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암 화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 효과적이고 승인된 소아 또는 성인 투여량만큼의 5HT3-길항제와 약제학적 운반체와 혼합하고, 파킨슨병 치료에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 용매화물의 부작용을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함하는 약제의 제조에서 5HT3-길항제의 용도를 제공한다.
- [0091] 상기에서 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 효과적이고 승인된 소아 또는 성인 투여량만큼의 5HT3-길항제의 양/단위형은 상기 용량의 6배까지일 수 있다.
- [0092] 본 발명에 따른 다른 실시예에서, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 성분(a)로서 수술 후 메스꺼움, 구토 예방 및 치료 또는 항암화학요법에 따른 메스꺼움, 구토방지에 효과적이고 승인된 소아 또는 성인 투여량만큼의 양/단위형의 5HT3-길항제 및 성분(b)로서 유효한 용량/단위형의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-

1,3-벤조티아졸-2-아민을 함유하는 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 고정-용량 배합물을 제공한다.

- [0093] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 IR-단위 형태에 대한 용량은 (5HT3-길항제와 배합하여) 안전성 및 내약성에 따라 1.5mg 내지 1500mg의 범위가 된다. 상기 범위는 IR 단위 형태에서 낮은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 용량을 포함하는 더 넓은 범위일 수 있다. 단위형 당 더 넓은 용량 범위의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 1500mg, 유리하게는 1.5mg 내지 1500mg, 바람직하게는 1.6mg 내지 1500mg일 수 있다.
- [0094] (R)/(S)-혼합물로서 IR-단위형 당(per IR-unit form) 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량은 (5HT3-길항제와 배합하여) 안전성 및 내약성에 따라 50mg 내지 1500mg의 범위가 된다. 상기 범위는 IR-단위형 당 (S)-거울상이성질체가 0.125mg 내지 10mg이다. 고용량 프라미펙솔의 투여에서 상기 범위는 IR-단위형 당 0.125mg 내지 21mg, 유리하게는 6.5mg 내지 21mg이다.
- [0095] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 경우, 용량범위는 IR-단위형 당 (5HT3-길항제와 배합하여) 안전성 및 내약성에 따라 0.125mg 내지 10mg, 바람직하게는 1.5mg 내지 10mg, 또는 6.5mg 내지 10mg이다. 고용량 프라미펙솔 투여에서 상기 용량범위는 0.125mg 내지 21mg, 보통 6.5mg 내지 21mg이다.
- [0096] 5HT3-길항제가 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트인 경우, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트와 배합하여 IR-단위형 당 온단세트론 용량은 2mg 내지 32mg, 4mg 내지 32mg, 또는 4mg 내지 16mg의 온단세트론 기준에 해당한다.
- [0097] 서방형 조성물 및 경피 패치 같은 경피흡수치료시스템을 포함하는 ER제형에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량/단위형(dose/unit form)은 (5HT3-길항제와 배합하여) 내약성에 따라 3mg 내지 3000mg이다.
- [0098] 서방형 조성물 및 경피 패치 같은 경피흡수치료시스템을 포함하는 ER제형에서 (R)/(S)-혼합물로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량/단위형은 (5HT3-길항제와 배합하여) 내약성에 따라 150mg 내지 3000mg, 보통 300mg 3000mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이고, (S)-거울상이성질체 용량/단위형은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375mg 내지 43mg 또는 6mg 내지 45mg; 바람직하게는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375mg 내지 42mg, 또는 6mg 내지 42mg에 해당한다.
- [0099] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 경우, 용량범위/ER-단위형은 3mg 내지 20mg이다. 유리하게는, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 경우, 상기 용량범위/ER-단위형은 4.5mg 내지 45mg, 또는 6mg 내지 45mg, 몇몇 경우는 4.5mg 내지 22.5mg, 바람직하게는 6mg 내지 22.5mg, 또는 6.5mg 내지 22.5mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다. 바람직하게는 상기 용량-범위/ ER-단위형은 4.5mg 내지 42mg, 또는 6mg 42mg, 몇몇 경우에 4.5mg 내지 20mg 바람직하게는 6mg 내지 20mg, 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0100] 5HT3-길항제가 온텐세트론인 경우, 용량/ER-단위형은 8mg 내지 32mg이다.
- [0101] 5HT3-길항제가 돌라세트론인 경우, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합한 용량/단위형은 돌라세트론 메실레이트로 1.5mg 내지 200mg, 바람직하게는 20mg 내지 200mg이다.
- [0102] 본 발명에 따른 시누클레인병변 치료방법에서, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 치료를 요하는 환자에게 1.5mg 내지 13000mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0103] 실제로, 1일 용량은;
- [0104] - 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 42mg에 상응하는 1일 용량,
- [0105] - 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 3mg 내지 84mg에 상응하는 1일 용량(프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량, 및 프라미펙솔 디하이드로클로

라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 42mg에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량을 포함한다), 및

- [0106] - (R)/(S)-혼합물, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함하는 150mg 내지 3000mg의 1일 용량(프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체의 1일용량, 및 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 150mg 내지 3000mg(1.5 내지 42mg을 뺀)에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민으로 이루어진 1일 용량)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0107] 본 발명에 따른 시누클레인병변 치료방법에서, (R)/(S)-혼합물로서 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 치료를 요하는 환자에게 1.5mg 내지 3000mg, 또는 3.0mg 내지 3000mg의 일일 투여량/용량으로 투여하는데, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375mg 내지 45mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체 1일/일일 용량, 바람직하게는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 6mg 내지 45mg, 또는 6.5mg 내지 45mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체 일일 용량, 더욱 바람직하게는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 또는 6.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체 1일 용량을 포함한다.
- [0108] 다른 실시예에서, 본 발명에 따른 시누클레인병변 치료 방법에서, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 (R)/(S)-혼합물로서 서방형 조성물 및 경피 패치 같은 경피흡수치료 시스템에 존재하며, 치료를 요하는 환자에게 150mg 내지 3000mg, 또는 300mg 내지 3000mg의 1일 용량으로 투여되며, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체 1일용량, 바람직하게는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체 1일 용량을 포함한다. 본 발명에 따른 방법에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 5HT3-길항제와 함께 환자에게 투여된다. 조성물에 5HT3-길항제가 존재하므로 유리한 1일 용량 범위는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 4.5mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체의 1일 용량을 포함할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 다른 구체적인 실시예에 따른 방법(또는 용도)에서, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 4.5mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg, 또는 6.5mg 내지 42mg의 1일 용량으로 투여되는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다. 본 발명에 따른 방법에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 환자에게 5HT3-길항제와 배합하여 투여된다.
- [0110] 5HT3-길항제가 온단세트론인 경우, 온단세트론은 4mg 내지 32mg의 온단세트론 기준에 해당하는 1일 용량으로 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트로서 환자에게 투여된다.
- [0111] 5HT3-길항제가 돌라세트론인 경우, 돌라세트론은 돌라세트론 메실레이트 1일 용량 1.5mg 내지 200mg, 바람직하게는 경구용량 20mg 내지 200mg(돌라트론 메실레이트)의 돌라세트론 메실레이트 모노하이드레이트로서 투여된다.
- [0112] 여기서, 단위형태 당 프라미펙솔의 용량범위는 PD 치료에 현재 사용되는 유효한 용량의 프라미펙솔을 포함하며 프라미펙솔 1일 용량의 초기 적정의 경우에 특히 투여될 수 있는 낮은 용량을 포함한다. 그러나, 본 발명에 따라 상기 설명된 배합으로 시누클레인병변의 안전한 치료를 위해 치료적으로 유효한 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 고정-용량 배합을 포함하여 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 4.5mg/day, 또는 6mg/day, 최대 45mg/day에 해당한다.
- [0113] 따라서, 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여;
- [0114] IR-단위형 당 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 6mg 내지 21mg에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 용량; 및
- [0115] ER-단위형 당 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 6mg 내지 42mg에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 용량으로 이루어진 그룹에서 선택된 활성 성분을 포함하는 용량 단위형의 신규 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0116] 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여
- [0117] IR-단위형 당 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 6mg 내지 22.5mg에 해당하는 프라미펙솔 또는

약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 용량; 및

- [0118] ER-단위형태당 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 6mg 내지 45mg에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 용량으로 이루어진 그룹에서 선택된 활성 성분을 포함하는 용량 단위형의 신규 약제 조성물을 제공한다.
- [0119] 이하 본 발명에 대하여 상세하게 설명한다.
- [0120] 상기에서 요약한 바와 같이, 본 발명은 5HT₃-길항제 성분(a) 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 성분 (b)의 고정-용량 배합물을 포함하는 조성물 및 환자의 시누클레인병변 치료용 이의 용도에 관한 것이다.
- [0121] 특히 본 발명은;
- [0122] - 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 5HT₃-길항제로 환자를 치료하는 것을 특징으로 하여 시누클레인병변으로 고통받는 환자를 치료하는 방법;
- [0123] - 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 치료에 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합에 사용하기 위한 5HT-길항제;
- [0124] - 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 치료가 필요한 시누클레인병변을 치료하기 위한 약제 제조를 위한 5HT-길항제의 용도; 및
- [0125] - 약제학적 운반체 및 부형제와 혼합하여 5HT₃-길항제, 성분(a) 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분 (b)를 포함하는 용량 단위형의 약제학적 조성물을 포함하는 고정-용량 배합물을 제공한다.
- [0126] **5HT₃-길항제**
- [0127] 상기 제시된 바와 같이, 문헌에 기술된 5HT-길항제는 상기 기술된 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량과 배합하여 사용될 수 있다.
- [0128] 이 배합물의 장기 사용은 라세메이트 또는 (R)/(S)-혼합물 중의 (S)-거울상이성질체 같은 프라미펙솔에 의한 부작용을 완화시키거나 심지어 제거함으로써 프라미펙솔의 고용량 사용 및 더 많은 신경보호 용량을 가능하게 한다.
- [0129] 상기 5HT₃-길항제는 수술후 메스꺼움 및 구토의 예방 및 치료 또는 항암 화학요법으로 인한 메스꺼움 및 구토 방지용으로 효과적이고 승인된 것 중에서 보통 선택된다.
- [0130] 5HT₃-길항제는 바람직하게는 5-메틸-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-1-온(alosetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 5,360,800에 기술됨); ()-6-클로로-3,4-디하이드로-4-메틸-3-옥소-N-(퀴누클리디닐)-2H-1,4-벤즈옥사진-8-카복사아미드(azasetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 4,892,872에 기술됨); [(1S,5R)-8-메틸-8-아자바이사이클로[3,2,1]옥탄-3-일]-3,5-디클로로벤조에이트 (bemesetron, CAS: 40796-97-2); (10R)-10-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-5,6,9,10-테트라하이드로-4H-피리도(3,2,1-jk)카바졸-11-온 (cilansetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 모노하이드레이트 (US 4,939,136에 기술됨); (3R)-10-옥소-8-아자트리사이클로[5.3.1.0^{3,8}]운데크-5-일-1H-인돌-3-카복실레이트 (dolasetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 모노메탄설포네이트 모노하이드레이트 (US 4,906,755에 기술); (+)-(R)-8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피리도[1,2-a]인돌-6-(7H)-온 (fabesetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 또는 말리에이트 (US 5,141,945에 기술됨); 1-메틸-N-((1R,3R,5S)-9-메틸-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-3-일)-1H-인다졸-3-카복사아미드 (granisetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 4,886,808에 기술됨); 2,3-디하이드로-N-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-1-카복사아미드 (itasetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 5,223,511에 기술됨); 1-페닐메틸-2-(1-피페라지닐)-1H-벤즈이미다졸 (lerisetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 5,256,665에, 경피 제제는 US 6,136,807에 기술됨); 6-플로로-5-메틸-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-1-온 (lurosetron, CAS

128486-54-4) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 메실레이트 (GR87442 N); (±)-1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-일)메틸]-4H-카바졸-4-온(ondansetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트 (US 4,695,578에 기술됨); (3aS)-2-[(S)-1-아자바이사이클로-[2.2.2]옥트-3-일]-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1-옥소-1H-벤즈[데]이소퀴놀린 (palonosetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 5,202,333에 기술됨); 1-메틸인돌-3-일)-[(5R)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-벤즈이미다졸-5-일]메탄 (ramosetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 푸마레이트 (US 5,344,927에 기술됨); 엔도-N-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-일)-2,3-다하이드로-3,3-디메틸-인돌-1-카복사미드 (3,3-디메틸-N-1aH,5aH-트로판-3a-일-1-인돌린카복사미드, recasetron, CAS 117086-68-7) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 1H-인돌-3-카복실산 (3-트로파닐인돌-3-카복실레이트, tropisetron)의 (3-엔도)-8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)에스테르 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 (US 4,789,673에 기술됨); 및 5-클로로-2,2-디메틸-N-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,3-다하이드로-1-벤조푸란-7-카복사미드 (zatoksetron) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물, 특히 말리에이트 (US 5,563,148에 기술됨)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 인용된 모든 미국 특허는 전체 내용으로 본 발명에서 참고로 인용된다.

[0131] 유익하게는, 5HT3-길항제는 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0132] 이러한 유용한 5HT3-길항제의 약제학적으로 허용되는 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 카본산, 인산 등 같은 무기산과의 산부가염 및 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아스파르산, 글루탐산등과 같은 유기산과의 산부가염을 포함한다. 용매화제는 보통 물이다.

[0133] 수술 후 메스꺼움 및 구토의 방지 또는 치료용, 또는 항암화학요법에 기인한 메스꺼움 및 구토 방지용으로 승인된 5HT3 수용체의 길항제는 본 발명에 따라 특히 유용하다. 특히 10-mg 정제 또는 10mg-바이알 형태로 시판되는 아자세트론 하이드로클로라이드; 200-mg 최대 용량 정제 또는 12.5mg/0.625ml 바이알 형태로 시판되는 돌라세트론 모노메탄설포네이트 모노하이드레이트 (돌라세트론 메실레이트); 2.24mg-최대 용량정제로 시판되는 그라니세트론 하이드로클로라이드; 10-mg 최대 용량정제 또는 20-ml 다용량 바이알중의 2mg/ml(온단세트론 기준중) 용액 형태로 시판되는 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트; 0.56-mg 정제 또는 0.075mg/1.5ml 또는 0.25mg/5ml(팔로노세트론 기준중) 바이알로 시판되는 팔로노세트론 하이드로클로라이드; 0.15mg/ml 주사제 또는 0.1mg 경구정제로 시판되는 라모세트론 하이드로클로라이드; 및 5.64-mg 캡슐, 2.256mg/2ml 정맥주사용 바이알, 및 5.64-mg 정맥 또는 피하주사용 바이알로 시판되는 트로피세트론 하이드로클로라이드가 특히 유용한 5HT3-길항제이다.

[0134] 본 발명에 따른 약제학적 운반체(carrier) 또는 부형제(vehicle)와 혼합하여 활성성분으로서 1µg 내지 300mg의 단위형 당 양으로 5HT3-길항제를 3mg 내지 3000mg의 1일 용량 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 특히 0.375mg 내지 45mg, 바람직하게는 0.375mg 내지 42mg의 1일 용량의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트와 배합하여 포함하는 약제 조성물로 사용된다.

[0135] 예를 들어, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 만성적으로 투여되는 본 발명에 따른 경구 약제 조성물은 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 5mg 내지 10mg의 아자세트론 하이드로클로라이드에 해당하는 단위형 당 양, 15mg 내지 40mg의 아자세트론 하이드로클로라이드 1일 투여량; 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 25mg 내지 200mg의 돌라세트론 메실레이트에 해당하는 단위형 당 양, 75mg 내지 200mg의 돌라세트론 메실레이트 1일 투여량; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 0.5mg 내지 2mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 양, 1.5mg 내지 8mg의 그라니세트론 기체의 1일 투여량; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 0.5mg 내지 16mg에 해당하는 단위형 당 양, 2mg 내지 8mg의 온단세트론 기체, 6mg 내지 64mg, 보통 6mg 내지 32mg의 온단세트론 기체 1일 투여량; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 0.25mg 내지 0.5mg의 팔로노세트론 기체에 해당하는 단위형 당 양, 0.75mg 내지 2mg의 팔로노세트론 기체의 1일 투여량; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 0.05mg 내지 0.2mg의 라모세트론 하이드로클로라이드에 해당하는

단위형 당 양, 0.05mg 내지 0.2mg의 라모세트론 하이드로클로라이드의 1일 투여량; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 2.5mg 내지 5mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 단위형 당 양, 7.5mg 내지 20mg의 트로피세트론 기체 1일 투여량으로부터 선택된 5HT3-길항제를 포함한다.

[0136] 바람직하게는, 5HT3-길항제는 아자세트론 하이드로클로라이드, 15mg 내지 40mg의 아자세트론 하이드로클로라이드에 해당하는 1일 용량(투여량, 투여용량)으로 투여될 5mg 내지 10mg에 해당하는 단위형 당 양; 돌라세트론 메실레이트, 75mg 내지 200mg에 해당하는 1일 투여용량으로 투여될, 25mg 내지 200mg의 돌라세트론 메실레이트에 해당하는 단위형 당 양; 그라니세트론 하이드로클로라이드, 1.5mg 내지 16mg, 보통 2mg 내지 8mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 1일 투여용량으로 투여될, 0.5mg 내지 2mg에 해당하는 단위형 당 양; 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트, 6mg 내지 64mg, 보통 6mg 내지 32mg의 온단세트론 기체에 해당하는 1일 투여용량으로 투여될, 0.5mg 내지 32mg, 보통 2mg 내지 32mg, 2mg 내지 16mg 또는 2mg 내지 8mg에 해당하는 단위형 당 양; 팔로노세트론 하이드로클로라이드, 0.75mg 2mg의 팔로노세트론 기체에 해당하는 1일 투여용량으로 투여될, 0.25mg 내지 0.5mg에 해당하는 팔로노세트론 기체에 해당하는 양; 라모세트론 하이드로클로라이드, 0.05mg 내지 0.2mg의 1일 투여용량으로 투여될 0.05mg 내지 0.2mg의 단위형 당 양; 및 트로피세트론 하이드로클로라이드, 7.5mg 내지 20mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 1일 투여용량으로 투여될, 2.5mg 내지 5mg에 해당하는 단위형 당 양으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0137] 상기 설명한 바와 같이, 5HT3-길항제를 포함하는 조성물은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 시누클레인병변으로 고생하는 환자에게 투여되며, 0.125mg 내지 3000mg에 해당하는 단위형 당 양으로 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 특히 (R)/(S)-혼합물로서 50mg 내지 3000mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양으로 포함하는 약제 조성물이며, 단위형 당 양은 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함한다; 라세메이트로서 0.25mg 내지 90mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양; 또는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로서 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양이다. 바람직하게는, 단위형 당 양은 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체; 라세메이트로서 0.25mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양; 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양을 포함한다.

[0138] 상기 설명한 5HT3-길항제를 포함하는 용량 단위형의 약제 조성물은 5HT3-길항제 함께 제형되는 다른 활성 성분, 특히 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 고정 용량 배합으로 포함할 수 있다.

[0139] **6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민**

[0140] 상기 정의에서 제시된 바와 같이, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은;

[0141] - 프라미펙솔, 즉 (S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 과 용매화물;

[0142] - 라세메이트, 즉 (R, S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 약제학적으로 허용되는 이의 염과 용매화물; 및

[0143] - (S)/(R)-혼합물, 즉 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제학적 유효량의 (S)-거울상이성질체를 함유하는, (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 혼합물, 예를 들어 US 2008/0014259에 기술된 것으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0144] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 글리콜산, 옥살산, 석신산, 락트산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코빅산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 2-아세트옥시벤조산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시설폰(isethionic)산, p-톨루엔설폰산, 2-나프탈린설폰산, 4-아미노-벤조설폰산(sulfanilic acid), 2,6-나프탈린디설폰산, 1,5-나프탈린디설폰산, 및 과모산(embonic acid)로부터 유래된다. 용매화제는 주로 물이다.

[0145] 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 경우, 시판되는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드

모노하이드레이트는 바람직하게는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이다. 예를 들어, 본 발명에서 참고로 인용되는 WO 2012/0140604 및 WO 2008/122638에 기술된 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 함유하는 안전한 약제 조성물; 및 본 발명에서 참고로 인용되는 US 8,399,016에 기술된 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 함유하는 서방형 조성물은 시누클레인병변 치료용으로 5HT3-길항제와 배합 사용에 유용하다.

- [0146] 본 발명에서 참고로 인용되는 US4,886,812에 기술된 라세메이트 및 프라미펙솔은 5HT3-길항제와 배합하여 시누클레인병변 치료용으로 유용한 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이다.
- [0147] (S)/(R)-혼합물, 본 발명에서 참고로 인용되는 US 2008/0014259에 기술된, 유효량의 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물 및 유효량의 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물은 또한 시누클레인병변 치료에 유용한 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이다.
- [0148] 시누클레인병변 치료를 위해 상기 "5HT3-길항제"편에서 설명된 5HT3-길항제와 배합하여 약제학적 운반체 또는 부형제와 함께 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 3000mg에 해당하는 양의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 함유하는 약제 조성물로 제형된다. 이 조성물은 5HT3-길항제 1µg 내지 300mg의 1일 용량과 배합하여 0.375mg 내지 3000mg의 1일 투여량으로 치료가 필요한 환자에게 투여된다.
- [0149] 본 발명에 따르면, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은;
- [0150] - (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(INN: 프라미펙솔) 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 이의 다하이드로클로라이드 모노하이드레이트(USAN: 프라미펙솔 하이드로클로라이드)를 0.125mg 내지 45mg, 바람직하게는 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량;
- [0151] - (R,S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(라세메이트) 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 0.25mg 내지 90mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량(0.125 mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량 및 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량), 바람직하게는 0.25mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량(0.125 mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량 및 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량); 및
- [0152] - (R)/(S)-혼합물, 50mg 내지 3000mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량으로 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 용량 단위형으로 약제학적 조성물, 여기서 단위형 당 양은 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체(여기서 단위형 당 양은 0.125 mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체 및 50mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg 마이너스(0.125 내지 45mg)의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 양, 바람직하게는 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트(여기서 단위형 당 양은 0.125 mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체 및 50mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg 마이너스(0.125내지 42mg으로부터)의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (R)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 양으로 이루어진다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0153] 상기 단위형(unit forms)에서, 프라미펙솔, 또는 라세메이트 또는 (R)/(S)-혼합물 중의 (S)-거울상이성질체의 단위형 당 양은 1.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 1.5mg 내지 42mg, 유리하게는 4.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 4.5mg 내지 42mg, 더욱 유리하게는 6mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.

- [0154] 첫 실시예에 따르면 본 발명은;
- [0155] - 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, IR-단위형으로 6mg 내지 22.5mg, 또는 6.5mg 내지 22.5mg, 바람직하게는 6mg 내지 21mg 또는 6.5mg 내지 21mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 및
- [0156] - 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, ER-단위형으로 6mg 내지 45mg, 또는 6.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 활성성분을 포함하는 적당한 프라미펙솔 단위형(unit forms)을 제공하고, 보통은 용량 단위형(dosage unit form)으로 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0157] 첫 실시예에 따르면 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 IR-제형에서 활성성분으로서 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 중에 6.5mg, 7mg, 8mg, 9.5mg, 10mg, 12mg, 15mg, 17.5mg, 21mg, 및 22.5 mg로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용량 단위형으로 약제 조성물을 제공한다.
- [0158] 첫 실시예에 따르면 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 ER-제형에서 활성성분으로서 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 중에 6.5mg, 7mg, 8mg, 9.5mg, 10mg, 11mg, 13.5mg, 15mg, 16.5mg, 18mg, 20mg, 22.5 mg, 25mg, 27mg, 30mg, 32mg, 35mg, 37mg, 40mg, 42mg, 및 45mg로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용량 단위형으로 약제 조성물을 제공한다.
- [0159] 상기 제시된 바와같이, 본 발명에 따른 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 1일 투여량은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 0.375mg 내지 42mg에 해당한다.
- [0160] 상기 1일 용량범위는
- [0161] - 저 용량, 치료초기 적정기간 동안 5HT₃-길항제와 배합하여 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 투여되는 0.375mg 내지 1.5mg의 현재 보통 승인된 양;
- [0162] - 현재 승인된 양, 5HT₃-길항제의 존재에 기인한 부작용없이 현재 지침에 따라 5HT-길항제와 배합하여 환자에게 안전하게 투여되는 1.5mg 내지 4.5mg;
- [0163] - 고 용량(보통 4.5mg 내지 6mg) 및 더 고 용량(보통 6mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg), 환자의 상태를 개선시키고 동물모델 연구에서 확인된 신경보호활성을 제공할 수 있는 양을 포함한다.
- [0164] 두번째 실시예에 따라, 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 적절한 (R,S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(라세메이트) 단위형을 제공하고, 보통 활성성분을 포함하는 약제학적 조성물로서;
- [0165] - 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, IR-단위형으로 12mg 내지 45mg 또는 13mg 내지 45mg, 바람직하게는 12mg 내지 42mg 또는 13mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 및
- [0166] - 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, ER-단위형으로 12mg 내지 90mg 또는 13mg 내지 90mg, 바람직하게는 12mg 내지 84mg 또는 13mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 활성성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0167] 본 발명에 따른 (R,S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염(라세메이트)의 1일 용량은 0.75mg 내지 90mg, 바람직하게는 0.75mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0168] 세번째 실시예에 따라 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 6mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함하는 50mg 내지 3000mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg 의 단위형 당 총량으로 활성 성분으로서 (R)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 (S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 용량 단위형으로 약제학적 조성물로 이루어진 적정한 (R)/(S)-혼합물을 제공한다.
- [0169] 세번째 다른 실시예에 따라 본 발명은 적정한 (R)/(S)-혼합물로서;
- [0170] - 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 IR-제형으로 6mg 내지 22.5mg, 바람직하게는 6mg 내지 21mg의 프라

미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함하는 50mg 내지 1500mg, 바람직하게는 150mg 내지 1500mg 의 단위형태 총량으로 활성 성분으로서 (R)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 (S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 용량 단위형으로 약제학적 조성물;

[0171] - 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 ER-제형으로 6mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함하는 50mg 내지 3000mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg 의 단위형 당 총량으로 활성 성분으로서 (R)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 및 (S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 용량 단위형으로 약제학적 조성물로 이루어진 적정한 (R)/(S)-혼합물을 제공한다.

[0172] (R)/(S)-혼합물의 1일 용량은 0.375mg 내지 42mg, 유익하게는 6mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg, 더 유익하게는 6.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량을 포함하는 150mg 내지 3000mg, 바람직하게는 300mg 내지 3000mg이다.

[0173] 본 발명의 다른 실시예에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이며, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 활성 성분으로 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 6mg 내지 42mg, 또는 6.5mg 내지 42mg의 단위형 당 양으로 포함하는 단위형태용량의 약제 조성물로 제형된다. 이 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 6mg 내지 42mg의 1일 용량으로 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 투여된다.

[0174] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이며, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 활성 성분으로 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 6mg 내지 45mg, 또는 6.5mg 내지 45mg의 단위형 당 양으로 포함하는 용량 단위형으로 약제학적 조성물로 제형된다. 이 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 6mg 내지 45mg의 1일 용량으로 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 투여된다.

[0175] 바람직하게는, 상기 5HT3-길항제는 "5HT3-길항제" 부분에서 설명한 승인된 5HT3-길항제중 하나이며 상기 설명된 용량이고 실시예에 따라선 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 둘라세트론 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0176] **본 발명의 첫째 특징적 양상**

[0177] 본 발명의 첫째 특징적 양상에서 환자에게 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 5HT3-길항제와 배합하여 환자에게 동시에 또는 만성적으로 투여함으로써 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 병의 진행을 안전하게 완화시키거나 심지어 반전시키는 방법을 제공한다.

[0178] 특히, 본 발명은 5HT3-길항제 1일 유효용량을 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효한 1일 용량과 배합하여 치료가 필요한 환자에게 투여함을 특징으로 하여 시누클레인병변을 치료하는 방법을 제공한다.

[0179] 본 발명의 방법을 수행할 때 5HT3-길항제의 1일 용량은 수술 또는 항암화학요법을 행하는 소아 또는 성인에서 메스꺼움 또는 구토를 방지 또는 예방용 현재 지침에 따라 필요한 양이다. 1일 투여용량은 보통 1µg 내지 300mg이다.

[0180] 상술한 바와 같이 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 라세메이트, 프라미펙솔, 및(R)/(S)-혼합물 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물중에서 선택된다.

[0181] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량 및 1일 용량은 "6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민" 부분에서 기술되어 있다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형 당 용량은 0.125mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-이성질체 단위형 당 양을 포함한다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량은 0.375mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-이성질체 1일 용량을 포함한다. 바람직하게는, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량은 6mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 약제학적 유효한 1일 용량의 (S)-이성질체를 포함한다.

- [0182] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형태당 용량은 0.125mg내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-이성질체 단위형태 용량을 포함한다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량은 0.375mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-이성질체 1일 용량을 포함한다. 바람직하게는, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 1일 용량은 6mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 (S)-이성질체 약제학적 유효한 1일 용량을 포함한다.
- [0183] 본 발명에 따르면, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은;
- [0184] - (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(INN: 프라미펙솔) 및 약제학적으로 허용되는 염, 특히 이의 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트(USAN: 프라미펙솔 하이드로클로라이드)를 0.375mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg, 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 용량으로 투여될 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 20mg 양/단위형;
- [0185] - (S)-6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(INN: 프라미펙솔) 및 약제학적으로 허용되는 염, 특히 이의 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트(USAN: 프라미펙솔 하이드로클로라이드)를 0.375mg 내지 22.5mg, 바람직하게는 6mg 내지 22.5mg, 또는 6.5mg 내지 22.5mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 용량으로 투여될 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 22.5mg 용량/단위형;
- [0186] - (R,S)- 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(라세메이트) 및 약제학적으로 허용되는 염 0.25mg내지 84mg의 용량/단위형으로, 여기에는 0.375mg 내지 42mg, 바람직하게는 12mg 내지 42mg 또는 13mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 용량으로투여되는, 0.125mg 내지 42mg, 바람직하게는 12mg 내지 42mg 또는 13mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 S-이성질체의 단위형 당 양을 포함한다; 및
- [0187] - (R)/(S)-혼합물, 50mg 내지 3000mg, 바람직하게는 150mg 내지 3000mg의 단위형 당 용량으로 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 약제 조성물, 여기서 용량은 150mg 내지 300mg, 바람직하게는 300mg 내지 3000mg 또는 450mg 내지 3000mg의 1일 용량으로 투여되는 0.125mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함하고, 0.375 mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 용량의 (S)-거울상이성질체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0188] 보통, 본 발명에 따라 시누클레인병변 치료방법에서, 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합한 약제 조성물에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 1.5mg 내지 3000mg의 1일 용량으로 치료가 필요한 환자에게 투여된다. 상기 방법에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 5HT3-길항제와 배합하여 환자에게 투여된다. 상기 제시된 바와 같이, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔, 라세메이트 또는 (R)/(S)-혼합물일 수 있다.
- [0189] 투여를 위해, 프라미펙솔, 라세믹 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 및 (R)/(S)-혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 상기 언급된 용량 범위로 제형된다. 조성물은 공지된 기술, 예를 들면, WO 2012/0140604, WO 2008/122638, US 2013/0116292, US 7,285,669, 및 US 2008/0014259(US 8,017,598)에 기술된 방법으로 제조될 수 있으며, 모든 특허는 참고로 인용된다.
- [0190] 실시예에 따라,
- [0191] 상기 5HT3-길항제는 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 15mg 내지 20mg의 1일 투여량으로 아자세트론하이드로클로라이드; 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 메실레이트 모노하이드레이트를 75mg 내지 200mg의 1일 투여량으로 돌라세트론 메실레이트; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 1.5mg 내지 8mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트를 6mg 내지 32mg의 온단세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 팔로노세트론 및 약제학적으로

허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.1 mg 내지 2mg, 바람직하게는 0.25mg 내지 0.5mg의 팔로노세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 75mcg 내지 100mcg의 1일 투여량으로 라모세트론 하이드로클로라이드; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 7.5mg 내지 20mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 1일 투여량으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며

- [0192] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염을 0.375mg 내지 42mg, 특히 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량이거나; 또는
- [0193] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염을 0.375mg 내지 45mg, 특히 6mg 내지 45mg 또는 6.5mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량이다.
- [0194] 특히, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염을 0.375mg 내지 20mg, 특히 1.5mg 내지 20mg 유익하게는 1.6mg 내지 20mg, 더 유익하게는 4.5mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량이다.
- [0195] 특히, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염을 0.375mg 내지 22.5mg, 특히 1.5mg 내지 22.5mg 유익하게는 1.6mg 내지 22.5mg, 더 유익하게는 4.5mg 내지 21mg, 바람직하게는 6mg 내지 22.5mg 또는 6.5mg 내지 22.5mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량이다.
- [0196] 본 발명의 실시예 방법에서, 5HT3-길항제는 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다.
- [0197] 구체적인 실시예에 따른 상기 방법(또는 용도)에서, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 1.5mg 내지 42mg, 몇몇 경우에서 1.5mg 내지 20mg의 1일 투여량으로 환자에게 투여되는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다. 실시예에 따른 방법(또는 용도)에서, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 5HT3-길항제와 배합하여 환자에게 투여된다.
- [0198] 실시예의 특징적 양상에서 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 IR-제형에서 활성성분으로 4.5mg 내지 21mg, 바람직하게는 6mg 내지 21mg 또는 6.5mg 내지 21mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하는 단위형 당 양으로 약제 조성물중에 존재한다. 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 하루에 두번 또는 세번 최대 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 양으로 환자에게 투여된다.
- [0199] 실시예의 특징적 양상에서 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 ER-제형에서 활성성분으로 4.5mg 내지 22.5mg, 바람직하게는 6mg 내지 22.5mg 또는 6.5mg 내지 22.5mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하는 단위형 당 양으로 약제 조성물중에 존재한다. 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 하루에 두번 또는 세번 최대 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트양으로 환자에게 투여된다.
- [0200] 실시예의 특징적 양상에서 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 ER-제형에서 활성성분으로 4.5mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하는 단위형 당 양으로 약제 조성물중에 존재한다. 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 하루에 환자에게 투여된다.
- [0201] 실시예의 특징적 양상에서 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 ER-제형에서 활성성분으로 4.5mg 내지 45mg, 바람직하게는 6mg 내지 45mg 또는 6.5mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하는 단위형 당 양으로 약제 조성물중에 존재한다. 조성물은 5HT3-길항제와 배합하여 하루에 환자에게 투여된다.
- [0202] 바람직하게는, 본 발명에 따라 시누클레인병변 환자를 치료하는 방법에서 5HT3-길항제는 4mg 내지 32mg의 유효한 1일 용량(온단세트론으로)의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1.5mg 내지

42mg, 몇몇 경우 1.5mg 내지 20mg의 유효한 1일 용량의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다. 특히 상기 방법에서, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg 몇몇 경우, 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 치료적인 유효 1일 용량으로 시누클레인 병변으로 고통받는 환자에게 투여된다.

[0203] **본 발명의 두번째 특징적 양상**

[0204] 본 발명의 두번째 특징적 양상에서, 시누클레인병변 환자의 치료에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 5HT3-길항제의 용도가 제공된다

[0205] 특히, 발명의 두번째 특징적 양상에서, 시누클레인병변 환자의 치료에서 0.375mg 내지 3000mg의 1일 용량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 1 µg 내지 300mg의 양으로 5HT3-길항제의 용도가 제공된다.

[0206] 본 발명의 실시예에서, 1 µg 내지 300mg의 단위형 당 양의 5HT3-길항제는 50mg 내지 3000mg, 150mg 내지 3000mg 또는 300mg 내지 3000mg의 1일 투여량으로 (R)/(S)-혼합물로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합되며, 상기 1일 용량은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.375mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg에 해당하는 (S)-거울상이성질체를 포함한다.

[0207] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.75mg 내지 84mg, 바람직하게는 12mg 내지 42mg 또는 13mg 내지 42mg에 해당하는 1일 용량으로 라세메이트일 수 있다.

[0208] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.75mg 내지 90mg, 바람직하게는 12mg 내지 45mg 또는 13mg 내지 45mg에 해당하는 1일 용량으로 라세메이트일 수 있다.

[0209] 바람직하게는, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 1.5mg 내지 20mg, 유리하게는 4.5mg 내지 20mg, 더 유리하게는 4.8mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg에 해당하는 1일 용량으로 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물일 수 있다.

[0210] 본 발명의 다른 특징적 양상에 따라 약제 조성물은 수술 후 메스꺼움이나 구토의 억제 및 치료 또는 항암화학요법으로 인한 메스꺼움이나 구토 방지에 소아 및 성인에 효과적이거나 승인된 양의 5HT3-길항제 및 유효량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함한다.

[0211] 유리하게는, 상기 배합물에서, 5HT3-길항제는 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물, 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물, 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물, 파로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물, 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물, 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염 과 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물이고, 0.375 mg 내지 42mg의 유효한 일일 투여량, 바람직하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 치료유효 1일 용량으로 안전하게 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 투여된다.

[0212] 상기 5HT3-길항제와의 배합물에서 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물은 1.5mg 내지 20mg, 1.6mg 내지 20mg, 1.625mg 내지 20mg, 3mg 내지 20mg, 4.5mg 내지 20mg, 4.8mg 내지 20mg, 6mg 내지 20mg, 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 유효한 일일 투여량으로 시누클레인 병변으로 고통받는 환자에게 투여된다.

[0213] 시누클레인병변 치료용 투여에서 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제학적 조성물로 제형된다.

[0214] 특히, 본 발명의 두번째 특징적 양상에서 약제 조성물은;

[0215] - 성분(a): 5HT3-길항제, 용량 단위형의 약제 조성물 중에 활성성분으로 포함되는 5HT3-길항제는 약제학적으로 허용되는 매개체 또는 부형제와 혼합하여 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로

클로라이드를 5mg 내지 10mg의 1일 투여량으로 아자세트론 하이드로클로라이드; 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 메실레이트 모노하이드레이트를 1.5mg 내지 200mg의 1일 투여량으로 돌라세트론 메실레이트; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.5mg 내지 2mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트를 2mg 내지 32mg, 보통 2mg 내지 16mg의 온단세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.1 mg 내지 2mg, 바람직하게는 0.25mg 내지 0.5mg의 팔로노세트론 기체에 해당하는 1일 투여량; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5 μg 내지 100 μg, 보통 5mcg 내지 20mcg의 1일 투여량으로 라모세트론 하이드로클로라이드; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5mg 내지 5mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 1일 투여량으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 및

- [0216] - 성분(b): 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 약제학적으로 허용되는 매개체 또는 부형제와 혼합하며, 활성성분으로 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염은 0.125mg 내지 42mg, 보통 1.5 내지 42mg, 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량으로 약제 조성물 중에 포함되거나,
- [0217] 활성성분으로 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 0.125mg 내지 45mg, 보통 1.5 내지 45mg, 4.5mg 내지 45mg, 6mg 내지 45mg, 또는 6.5mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 용량으로 약제학적 조성물 중에 포함된다.
- [0218] 이렇게 얻어진 약제 조성물을 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여한다.
- [0219] 본 발명에 따른 용도(use)는 치료방법을 수행하기 위해 상기에 기술된 조건하에 만들어져 있다.
- [0220] **본 발명의 세번째 특징적 양상**
- [0221] 본 발명의 셋째 특징적 양상에 따라서, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 유효량과 배합하여 시누클레인병변 환자 치료용 약제(medicament)의 조제(preparation)에서 5HT3-길항제의 용도가 제공된다.
- [0222] "5HT3-길항제"부분에서 기술한 모든 5HT3-길항제는 "6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민" 부분에서 기술한 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 유효량과 배합하여 환자에게 투여될 약제 조제용으로 사용될 수 있다.
- [0223] 유리하게는, 5HT3-길항제는 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물이다.
- [0224] 약제 조성물에서 5HT3-길항제와 배합을 위해 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염은 0.375mg 내지 42mg 유리하게는 4.5mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg, 몇몇 경우 1.5mg 내지 20mg, 1.6mg 내지 20mg, 1.625mg 내지 20mg, 3mg 내지 20mg, 4.5mg 내지 20mg, 4.8mg 내지 20mg, 6mg 내지 20mg, 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량으로 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 안전하게 투여된다.
- [0225] 시누클레인병변 치료용 투여에서, 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물로 제형된다.
- [0226] 이렇게 얻어진 약제 조성물은 시누클레인병변으로 고통받는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0227] 세번째 특징적 양상에서 본 발명은 시누클레인병변 치료를 위해 약제 조성물중 활성 성분으로서 5HT3-길항제를 제공하는데, 5HT3-길항제는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0228] 세번째 특징적 양상에서, 5HT3-길항제는 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 1 μg 내지 300mg의 단위형 당 양으로 약제 조성물 중에 존재하며, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸

-2-아민은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 0.125mg 내지 3000mg의 양으로 조성물중에 존재한다. 특히, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 양은 IR-제형에서는 0.125mg 내지 1500mg, 유익하게는 1.5mg 내지 1500mg, 더욱 유익하게는 1.6mg 내지 1500mg, 바람직하게는 1.625mg 내지 1500mg, ER-제형에서는 3mg 내지 3000mg이다.

- [0229] 시누클레인병변 치료용으로 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합된 약제 조성물에서 바람직한 5HT3-길항제는, 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 5mg 내지 10mg의 양/단위형으로 아자세트론 하이드로클로라이드; 돌라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 메실레이트 모노하이드레이트를 20mg 내지 200mg의 양/단위형으로 돌라세트론 메실레이트; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.5mg 내지 2mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 양/단위형; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트를 2mg 내지 32mg, 보통 2mg 내지 16mg의 온단세트론 기체에 해당하는 용량 단위형태; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.1mg 내지 2mg, 보통 0.25mg 내지 0.5mg의 팔로노세트론 기체에 해당하는 양/단위형; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5 μg 내지 100mcg 양/단위형 라모세트론 하이드로클로라이드; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5mg 내지 5mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 양/단위형으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0230] 바람직한 5HT3-길항제를 포함하는 약제 조성물은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합되어 시누클레인병변 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여되는데, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물로 이루어진 그룹에서 선택되며, 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물중에 포함되며, 0.125mg 내지 42mg, 1.5mg 내지 42mg, 1.6mg 내지 42mg, 1.625mg 내지 42mg, 3mg 내지 42mg, 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 양/단위형이다.
- [0231] 바람직한 5HT3-길항제를 포함하는 약제 조성물은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합되어 시누클레인병변 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여되는데, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물로 이루어진 그룹에서 선택되며, 프라미펙솔 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물중에 포함되며, 0.125mg 내지 45mg, 1.5mg 내지 45mg, 1.6mg 내지 45mg, 1.625mg 내지 45mg, 3mg 내지 45mg, 4.5mg 내지 45mg, 6mg 내지 45mg, 또는 6.5mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 양/단위형이다.
- [0232] 특히 치료 초기에 사용하기 위한 실시예에서, 조성물 중에 존재하는 프라미펙솔은 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 부형제와 혼합하여 0.125mg 내지 21mg 또는 0.125mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양/단위형으로 존재한다. 특히 조성물중 단위형 당 용량은 1.5mg 내지 20mg, 1.6mg 내지 20mg, 1.625mg 내지 20mg, 3mg 내지 20mg, 4.5mg 내지 20mg, 6mg 내지 20mg, 6.5mg 내지 20mg 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0233] 특히, 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염의 양은;
- [0234] IR-제형에서는 0.125mg 내지 21mg, 1.5mg 내지 21mg, 1.6mg 내지 21mg, 1.625mg 내지 21mg, 3mg 내지 21mg, 4.5mg 내지 21mg, 6mg 내지 21mg, 6.5mg 내지 21mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하고; 및
- [0235] ER-제형에서는 3mg 내지 42mg, 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0236] 본 발명의 세번째 특징적 양상에 따라 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 조성물은 (R)/(S)-혼합물로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 150mg 내지 3000mg, 보통 300mg 내지 3000mg의 1일 투여량으로 시누클레인병변을 치료하며, (S)-거울상이성 질체를 0.375mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 용량을 포함하며, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합한 용량 단위형이다.

- [0237] 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하여 제조된 조성물은 라세메이트로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 0.75mg 내지 84mg, 바람직하게는 12mg 내지 84mg 또는 13mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 1일 투여량으로 시누클레인병변을 치료하며, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합한 용량 단위형이다.
- [0238] 서로 배합하여 계속 사용되는 약제 조성물은 파킨슨병, 루이소체 치매, 글루코세레브로시다제(GBA) 돌연변이와 연관된 파킨슨 장애 및 다계통 위축증 같은 시누클레인병변으로 고통받는 환자의 실질적이고 효과적인 치료를 허용한다.
- [0239] 5HT3-길항제가 온단세트론인 경우, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 투여될 정제 당 용량은 2mg 내지 16mg, 보통 2mg 내지 8mg, 또는 4mg 내지 8mg이다.
- [0240] 온단세트론은 경피 주사, 피하 주사, 정맥 주사용 조성물 중에, 서방형 방출 정제 또는 캡슐 같은 서방형 방출 조성물 중에 또는 배합물에, 예를 들어 경피약제 운반 시스템(TDDS), 패치, 바람직하게는, 매트릭스 패치(Choi J-R et al 2016); 패치펌프, 인퓨전 펌프, 또는 마이크로펌프; 또는 급속 용해 구강분해 필름(Koland M et al 2013) 일 수 있다.
- [0241] 시누클레인병변 치료에서, 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 배합하여 사용되며, 두 활성 성분은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 고정 용량 배합물로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0242] 5HT3-길항제 성분(a) 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민성분(b)는 캡슐, 정제, 분말, 카세제, 현탁액, 용액, 경피제제 같은 모든 통상적인 경구 또는 비경구 용량 단위형으로 분리하여 또는 함께 투여될 수 있다.
- [0243] 단위형 당 유효한 양(effective amount)의 5HT3-길항제 및 단위형 당 유효한 양의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 분리(동시 또는 순차) 투여하는 경우, 한 용기에 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 5HT3-길항제 및 다른 용기에 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 포함하는 키트로 포장될 수 있다.
- [0244] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 시누클레인병변 치료를 위한 의도된 사용에서, 5HT3-길항제는 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제학적 조성물로 제형된다.
- [0245] 시누클레인병변 치료를 위한 동시투여에서, 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 바람직하게는 프라미펙솔은 약제학적 매매체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물(고정-용량 배합물)로 제형된다.
- [0246] **본 발명의 네번째 특징적 양상**
- [0247] 본 발명의 네번째 특징적 양상에서 본 발명은 활성 성분중 하나로서 유효량(effective amount)의 5HT3-길항제 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물, 및 두번째 활성성분으로서 유효량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염 및/ 또는 용매화물을 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0248] 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 고정-용량 배합물로 함께 제형되며, 약제 조성물은 5HT3-길항제 성분(a) 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 성분(b)를 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함한다.
- [0249] 고정-용량 배합물은 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 안전한 동시 투여를 보장한다.
- [0250] 5HT3-길항제 성분(a)의 단위형 당 용량은 1µg 내지 300mg의 범위이고, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 성분(b)의 단위형 당 용량은 0.125mg 내지 3000mg의 범위이다.
- [0251] 특히, 첫째 특징적 양상에서 본 발명은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 다음을 포함하는 용량 단위형의 약제 조성물을 제공한다:

- [0252] 즉, (a) 5HT3-길항제, 1 μg 내지 300mg의 단위형태 당 용량; 및 (b) 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.25mg 내지 84mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 염; 0.124mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염; 및 0.125mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함하는 50mg 내지 300mg의 단위형 당 양의 (R)/(S)-혼합물 중에서 선택되거나,
- [0253] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.25mg 내지 90mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 라세메이트 또는 약제학적으로 허용되는 염; 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염; 및 0.125mg 내지 45mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함하는 50mg 내지 3000mg의 단위형 당 양의 (R)/(S)-혼합물 중에서 선택된다.
- [0254] 바람직하게는, 5HT3-길항제의 양/단위형은 수술 후 메스꺼움 또는 구토를 방지 또는 치료 또는 항암화학요법에 기인한 메스꺼움 또는 구토 방지용으로 효과적이고 승인된 소아 또는 성인 용량 만큼 이며 상기 용량을 최대 6 회 일 수 있다.
- [0255] 특히, 첫 실시예에 따라 본 발명은 용량 단위형의 약제 조성물을 함유하는 고정-용량 배합물을 제공하는데, 배합물은 성분(a): 5HT3-길항제는 아자세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 5mg 내지 10mg의 양/단위형으로 아자세트론 하이드로클로라이드; 둘라세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 메실레이트 모노하이드레이트를 20mg 내지 200mg의 양/단위형으로 둘라세트론 메실레이트; 그라니세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.5mg 내지 2mg의 그라니세트론 기체에 해당하는 양/단위형; 온단세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트를 2mg 내지 32mg, 보통 2mg 내지 16mg 의 온단세트론 기체에 해당하는 양/단위형; 팔로노세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 0.1mg 내지 2mg, 보통 0.25mg 내지 0.5mg 의 팔로노세트론 기체에 해당하는 양/단위형; 라모세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5 μg 내지 100mcg의 양/단위형으로 라모세트론 하이드로클로라이드; 및 트로피세트론 및 약제학적으로 허용되는 염과 용매화물, 특히 하이드로클로라이드를 2.5mg 내지 5mg의 트로피세트론 기체에 해당하는 양/단위형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0256] 성분(b): 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 3000mg의 양/단위형으로 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함한다.
- [0257] 바람직하게는, 상기 약제 조성물에서 5HT3-길항제는 2mg 내지 32mg 의 온단세트론에 해당하는 단위당 양으로 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트이고, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민은 0.125mg 내지 42mg, 또는 0.125mg 내지 45mg의 단위형 당 용량으로 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다.
- [0258] 특히, IR-단위형 당 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분(b)의 용량은 [5HT3-길항제, 성분(a)와 배합하여] 안전성 및 내약성에 따라 0.125mg 내지 1500mg, 유리하게는 1.6mg 내지 1500mg, 바람직하게는 1.625mg 내지 1500mg이다.
- [0259] IR-단위형 당 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량은 [5HT3-길항제, 성분(a)와 배합하여] 안전성 및 내약성에 따라 1.5mg 내지 1500mg이다.
- [0260] 첫째 실시예에 따라, 고정-용량 배합물의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분(b)가 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 경우, 단위형당 용량범위는 5HT3-길항제와 배합하여 안정성 및 내약성에 따라 0.125mg 내지 42mg, 1.5mg 내지 42mg, 1.6mg 내지 42mg, 1.625mg 내지 42mg, 3mg 내지 42mg, 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양이다.
- [0261] 몇몇 경우에, 특히 치료 초기에 첫 실시예에 따라, 약제 조성물중 프라미펙솔은 안정성 및 내약성에 따라 5HT3-길항제와 배합하여 0.125mg 내지 21mg, 또는 0.125mg 내지 10mg, 유익하게는 1.5mg 내지 10mg, 1.6mg 내지 10mg, 바람직하게는 1.625mg 내지 10mg의 프라미펙솔 디하드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양이다.

- [0262] 고정-용량 배합물의 성분(b), 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민가 (R)/(S)-혼합물인 경우, 단위형 당 용량범위는 50mg 내지 3000mg이며, 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 42mg에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함한다.
- [0263] IR-단위형에서 (R)/(S)-혼합물로서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량은 (5HT3-길항제와 배합하여) 안정성과 내약성에 따라 1.5mg 내지 1500mg이다. 상기 범위는 IR-단위형 당 낮은 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 용량을 포함하는 더 넓은 범위에 포함될 수 있다. 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 단위형태 당 더 넓은 범위는 0.125mg 내지 1500mg, 유리하게는 1.5mg 내지 1500mg, 바람직하게는 1.6mg 내지 1500mg이다. 특히, (R)/(S)-혼합물로서 IR-단위형 당 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 용량은 50mg 내지 1500mg이며, (5HT3-길항제와 배합하여) 안정성과 내약성에 따라 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 21mg에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함한다.
- [0264] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔인 경우, IR-단위형 당 용량 범위는 (5HT3-길항제와 배합하여) 안정성과 내약성에 따라 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 0.125mg 내지 21mg, 바람직하게는 6mg 내지 21mg 또는 6.5mg 내지 21mg에 해당한다.
- [0265] 보통, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 경우, IR-단위형에서 용량 범위는 (5HT3-길항제와 배합하여) 안정성과 내약성에 따라 1.5mg 내지 10mg이다. 5HT3-길항제가 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트인 경우, 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트와 배합하여 IR-단위형 당 온단세트론 용량은 2mg 내지 16mg 또는 4mg 내지 16mg의 온단세트론 기체에 해당하는 양이다. 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 용량 범위는 IR-단위형 당 낮은 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 용량을 포함하는 더 넓은 범위에 포함될 수 있다. 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트의 IR-단위형태 당 더 넓은 범위는 0.125mg 내지 10mg, 1.5mg 내지 10mg, 1.6mg 내지 10mg, 또는 1.625mg 내지 10mg이다.
- [0266] 서방출성(slow-release) 조성물 및 경피 패치 같은 경피 치료 시스템을 포함하는 ER 제형에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 양/단위형은, 성분(b)의 용량은 [5HT3-길항제와 배합하여] 안전성 및 내약성에 따라 3mg 내지 3000mg이다.
- [0267] 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔인 경우, 용량-범위/ER-단위형은 1.5mg 내지 42mg의 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다. 유리하게, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔인 경우, 용량-범위/ER-단위형은 4.5mg 내지 42mg, 바람직하게는 6mg 내지 42mg, 6.5mg 내지 42mg 의 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0268] 보통, 상기 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 경우, 용량-범위/ER-단위형은 1.5mg 내지 20mg, 보통 3mg 내지 20mg에 해당한다. 유리하게, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염인 경우인, 용량-범위/ER-단위형은 4.5mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg의 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0269] 5HT3-길항제가 온단세트론인 경우, 용량/ER-단위형은 4mg 내지 32mg 또는 8mg 내지 32mg이다.
- [0270] 5HT3-길항제가 돌라세트론인 경우, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 용량/단위형은 1.5mg 내지 200mg 바람직하게는 20mg 내지 200mg(돌라세트론 메실레이트)이다.
- [0271] 첫번째 실시예에서, 서방출성 조성물 및 경피 패치 같은 경피 치료 시스템을 포함하는 ER 제형에서 고정-용량 배합물중 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 성분(b)가 (R)/(S)-혼합물인 경우, 용량-범위/ER-단위는 [5HT3-길항제와 배합하여] 안전성 및 내약성에 따라 150mg 내지 3000mg, 유리하게는 300mg 내지 3000mg이고, 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg에 해당하는 단위형 당 양의 (S)-거울상이성질체를 포함한다.
- [0272] 첫번째 실시예에서, 고정-용량 배합물중 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 성분(b)가 라세메이트인 경우, 용량-범위/ER-단위는 [5HT3-길항제와 배합하여] 안전성 및 내약성에 따라 9mg 내지 42mg, 바람직하게는 12mg 내지 42mg, 13mg 내지 42mg의 프리미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에

해당한다.

- [0273] 본 발명의 추가 실시예에 따라 본 발명은 수술 후 메스꺼움이나 구토의 억제 및 치료 또는 항암화학요법으로 인한 메스꺼움이나 구토 방지에 소아 및 성인에 효과적이며 승인된 양의 5HT3-길항제, 성분(a) 및 유효량의 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분(b)을 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물로 이루어진 고정-용량 약제 배합물을 제공한다.
- [0274] 네번째 특징적 양상에 따른 약제학적 조성물은
- [0275] (a) 5HT3-길항제, 수술 후 메스꺼움이나 구토의 억제 및 치료 또는 항암화학요법으로 인한 메스꺼움이나 구토 방지에 소아 및 성인에 효과적이며 승인된 양;
- [0276] (b) 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트, 파킨슨병 치료에 승인된 양만큼을 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함한다.
- [0277] 네번째 특징적 양상에 따른 약제 조성물은
- [0278] (a) 5HT3-길항제, 온단세트론 또는 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되며, 2mg 내지 32mg, 4mg 내지 32mg, 4mg 내지 16mg의 온단세트론; 및
- [0279] (b) 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되며, 0.125mg 내지 42mg, 또는 초기 치료용으로 1.5mg 내지 20mg 또는 6mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 포함한다.
- [0280] 특히, 고정-용량 배합물에서 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민, 성분(b)는 IR-단위형 당 용량 범위는 4.5mg 내지 21mg, 6mg 내지 21mg, 및 6.5mg 내지 21mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트로부터 선택되거나; ER-단위형 당 용량범위는 4.5mg 내지 42mg, 6mg 내지 42mg, 및 6.5mg 내지 42mg로부터 선택된다.
- [0281] **약제학적 조성물**
- [0282] 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민과 배합하여 시누클레인병변 치료를 위한 의도된 용도(use)에서, 5HT3-길항제는 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 약제 조성물로 제형된다.
- [0283] 특히, 상기 제시된 바와 같이, 5HT3-길항제 및 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 분리하여 또는 동시에 시누클레인병변으로 고통받는 환자 치료용 약제로서 유용한 약제 조성물로 제형된다.
- [0284] 약제 조성물은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 5HT3-길항제, 또는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 둘 모두를 활성성분으로 하여 정제 또는 젤라틴 캡슐 같은 경구형태로 제형될 수 있는데, 운반체 또는 부형제는 셀룰로즈, 텍스트로즈, 매니톨, 소비톨 또는 슈크로즈 같은 희석제; 산, 칼슘, 또는 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 또는 활석 같은 윤활제; 및 필요한 경우, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 또는 폴리비닐피롤리돈 같은 결합제를 포함할 수 있다.
- [0285] 경구 형태는 슈크로즈나 다양한 중합체로 코팅된 정제일 수 있으며, 정제는 아크릴 및 메타크릴 산 폴리머 및 코폴리머; 하이드록시프로필에틸셀룰로즈 같은 셀룰로즈 유도체; 또는 다른 적절한 물질 같은 운반체를 사용하여 5HT3-길항제, 또는 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(또는 약제학적으로 허용되는 염) 또는 두 활성성분의 미리 정해진 양을 점진적으로 방출시킴으로써 연장된 또는 지연된 활성을 갖도록 제조될 수 있다.
- [0286] 약제 조성물은 패치 제형 같은 TTS로 제형될 수 있는데, 여기서 활성 성분 또는 활성성분의 혼합물은 D-소비톨, 젤라틴, 고령토, 메틸 파라벤, 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 프로필 파라벤, 포비돈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 나트륨 폴리아크릴레이트, 타르타르산, 이산화티타늄 및 정제수 같은 보조약을 포함할 수 있다. 패치 제형은 또한 락테이트 에스테르(예, 라우린 락테이트), 트라이아세틴 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 같은 피부침투 증진제를 포함할 수 있다.
- [0287] "경피 약제 운반 시스템"은 경피 약제 제형 및 경피 패치 결합제를 사용하여 경피 운반을 제공한다. 예를 들어, 경피 약제 운반 시스템은 5HT3-길항제(예, 온단세트론)를 함유하는 패치, 크림, 젤, 로션, 또는 페이스트를 포함한다. 경피 제형의 예는 US7,029,694; US7,179,483; US8,241,662 및 US2009/0018190에 기술된 것을 포함하나

이로 제한되지는 않으며, 경피 또는 점막 경유 약제는 용액, 크림, 스프레이, 연고, 젤, 에어로졸 및 패치 약제 운반체 같은 국소 또는 경피적용으로 사용될 수 있으며, WO2005/039531, US 2007/022379, US 2014/0037713 및 US 8,652,491에 기술되어 있으며, 경피 흡착제제는 WO 2013/061969 및 US 2014/0271796에 기술되어 있으며, 모두 본 발명에서 참고로 인용된다. 경피 패치는 신축성있는 및/또는 신축성 도뇨관 부착물을 갖는 유착 견고 도뇨관을 갖는 패치 펌프(US9, 782,536에 기술), 선택적 활성 패치(US 9,724,462에 기술), 무선 통신 시스템에 부착된 패치 펌프(US 9,623,173에 기술), 편안한 패치 펌프(US9,616,171에 기술), 주입펌프(US8,915,879에 기술), 이동성 주입 약제운반체(US8,480,649에 기술), 마이크로펌프(US8,282,366에 기술), 및 패치 펌프(US7,828,771에 기술)를 포함하나, 이로 제한되지 않으며 모든 특허는 참고로 인용된다. 다른 경피 패치는 접착 기체로서 폴라메틸 메타크릴레이트와 폴리아크릴레이트의 코폴리머인 아크릴계폴리머를 함유하는 접착제 층 조성물이 옥시부티닌에 혼입된 패치(US8,802,134에 기술); 지지층의 환표면 이상에 배열된 접착제층과 지지층으로 이루어진 패치(US8,877,235에 기술); 피부침투증진제로서 지방산의 모노글리세라이드 또는 모노글리세라이드의 혼합물을 사용하는 패치(US5,441,740, US5,500,222에 기술); 피부침투증진제로서 모노글리세라이드 또는 모노글리세라이드와 락테이트 에스테르 혼합물을 사용하는 패치(US5,686,097, US5,747,065, US5,750,137, US5,900,250에 기술); 약제 방출에는 영향을 미치지 않는, 저장소의 피부-몸표면상에 속도 비조절 접착층을 갖는 패치(US5,614,211, US5,635,203에 기술); 침투증진제로서 트리아세틴을 사용하는 패치(US5,212,199, US5,227,169, US5,601,839, US5,834,010에 기술); 자가-접착이며, 압모습 그룹-함유 (메트)아크릴레이트로 이루어진 매트릭스 매스를 갖는 패치(US6,555,129에 기술); 경피 패치(US6,743,441, US7,081,249, US7,081,250, US7,081,251, US7,081,252, 및 US7,087,241에 기술)를 포함하나 이로 제한되지 않으며, 모든 특허는 참고로 인용된다. 바람직하게는, 경피 약제 운반 시스템은 패치, 패치 펌프, 주입 펌프 또는 마이크로펌프이다.

- [0288] 상기 약제 조성물에서, 바람직한 5HT3-길항제 활성 성분은 온단세트론 기체 또는 이의 하이드로클로라이드 디하이드레이트, 또는 돌라세트론 기체 또는 돌라세트론 메실레이트 모노하이드레이트이고, 바람직한 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 활성성분은 프라미펙솔 기체 또는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트이다.
- [0289] 경구, 피하, 정맥내, 경피 또는 국소 투여용 본 발명에 따른 약제 조성물에서, 활성성분은 약제학적 운반체 또는 부형제와 혼합하여 용량 단위의 형태로 바람직하게 투여된다.
- [0290] 용량, 즉 환자에게 투여될 단일 용량에서 활성성분의 양은 환자의 나이, 체중, 및 건강 상태에 따라 크게 변할 수 있다. 용량은 각각의 활성 성분의 강도에 따라, 각각의 5HT3-길항제의 효능 및 환자의 나이에 따라 1µg 내지 300mg 및 환자의 나이에 따라 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민 1.5mg 내지 1500mg 의 양으로 하루 1회 에서 3회 정맥내, 피하, 경구, 또는 경피 투여를 포함한다.
- [0291] 5HT3-길항제가 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트인 경우, 용량은 2mg 내지 32mg, 4mg 내지 32mg 또는 4mg 내지 16mg(온단세트론 기준)이고, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트인 경우, 용량은 0.125mg 내지 42mg, 바람직하게는 1.5mg 내지 42mg, 특히 치료 초기에는 1.5mg 내지 20mg이다.
- [0292] 바람직한 조성물은 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염을 4.5mg 내지 42mg, 유익하게는 6mg 내지 42mg 또는 6.5mg 내지 42mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 단위형 당 양으로 포함한다.
- [0293] 초기치료의 경우, 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 4.5mg 내지 20mg, 유익하게는 6mg 내지 20mg 또는 6.5mg 내지 20mg의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당하는 양이다.
- [0294] 단위형 당 모든 상기 프라미펙솔 용량 범위는 프라미펙솔 1일 용량의 초기 적정의 경우 특히 사용될 수 있는 낮은 용량을 포함한다. 그러나, 본 발명에 따라서, 상술한 배합물로 시누클레인병변 치료에서 치료 유효 프라미펙솔 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 고정-용량 배합물을 포함하여 4.5mg/day 내지 42mg/day, 바람직하게는 6mg/day 내지 42mg/day의 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트에 해당한다.
- [0295] 본 발명의 배합물은 파킨슨병의 운동 증상완화용으로 승인된 최대 추천 용량보다 더많은 용량으로 프라미펙솔의 투여를 허용하며, 파킨슨병, 루이소체질병 (LBD), 또는 루이소체성 치매(DLB), 글루코세레브로시다제(GBA) 돌연변이와 연관된 파킨슨성 장애, 알츠하이머병, AD의 루이소체변형, 뇌의 철분 축적으로 인한 신경변성 및 다계통 위축증 같은 시누클레인병변치료를 위한 새로운 도구를 제공하며 프라미펙솔의 완전한 발현을 허용한다.
- [0296] 본 발명의 약제 조성물은 다양한 방식의 투여에 적합한 전형적인 부형제와 제형된다. 정제, 다중-스코어 정제,

피복 정제, 경구 분해 정제, 서방출성 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 서방출성 캡슐, 경피 투여용 패치, 경구 액체 용액, 미리 정해진 단위형태의 시럽, 또는 현탁액 및 정맥 또는 피하 주사용 바이알이 유용한 제제다.

[0297] 예를 들어, 6-프로필아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-아민(바람직하게는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트)와 배합하여 투여되는 본 발명에 따른 약제 조성물은 IR-단위형태에서 0.125mg 내지 21mg, 바람직하게는 3mg 내지 21mg, 몇몇 경우에 0.125mg 내지 10mg, 보통 1.5mg 내지 10mg, 바람직하게는 1.6mg 내지 10mg, 1일 투여량의 경우 0.375mg 내지 42mg, 몇몇 경우 3mg 내지 20mg, 바람직하게는 6mg 내지 20mg이고, 아로스테론 하이드로클로라이드, 0.25mg 내지 3mg의 1일 투여량으로 투여될 0.25mg 내지 2mg의 용량/단위(알로스테론); 아자세트론 하이드로클로라이드, 5mg 내지 20mg의 1일 투여량으로 투여될 5mg 내지 10mg의 용량/단위; 돌라세트론 메실레이트 모노하이드레이트, 75mg 내지 200mg의 1일 투여량으로 투여될, 25mg 내지 200mg의 (돌라세트론 메실레이트)용량/단위; 그라니세트론 하이드로클로라이드, 1.5mg 내지 8mg의 그리니세트론 기준에 해당하는 1일 투여량으로 투여될, 0.5mg 내지 2mg의 용량/단위; 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트, 6mg 내지 32mg의 온단세트론 기준에 해당하는 1일 투여량으로 투여될, 2mg 내지 8mg의 용량/단위; 팔로노세트론 하이드로클로라이드, 0.75mg 내지 2mg의 팔로노세트론 기준에 해당하는 1일 투여량으로 투여될, 0.25mg 내지 0.5mg의 용량/단위; 라모세트론 하이드로클로라이드, 75mcg 내지 40mg의 1일 투여량으로 투여될 50 μg 내지 20mg의 양/단위형; 및 트로피세트론 하이드로클로라이드, 7.5mg 내지 20mg의 트로피세트론 기준에 해당하는 1일 투여량으로 투여될, 2.5mg 내지 5mg의 양/단위 용량(amount/unit dose)를 포함한다.

[0298] 소아 또는 비만환자의 경우, 5HT3-길항제의 용량은 체중을 기준으로 결정된다. 예를 들어, 아자세트론 하이드로클로라이드는 0.4-0.5mg/kg의 1일 투여량, 돌라세트론 메실레이트는 9-9.5mg/kg의 1일 투여량, 그라니세트론 하이드로클로라이드는 0.09-0.11mg/kg의 1일 투여량, 온단세트론 하이드로클로라이드는 0.45-0.55mg/kg의 1일 투여량, 팔로노세트론 하이드로클로라이드는 0.03mg/kg의 1일 투여량, 트로피세트론 하이드로클로라이드는 0.5-0.6mg/kg의 1일 투여량으로 투여될 수 있다.

[0299] **예제1**

[0300] 사람에서 프라미펙솔의 위장(GI) 부작용(AEs)을 방지하는 5HT2-길항제의 능력을 시험했다. 페이스 I 연구는 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트("온단세트론")의 단일 경구 투여와 함께 또는 없이 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트("프라미펙솔")의 단일 경구 받는 피검체에서 수행되었다. 연구는 싱글 센터(single center), 싱글 블라인드(single-blind) 연구다.

[0301] 연구 목적은 온단세트론이 파킨슨병 치료에서 승인된 양 또는 우울증 치료에 효과적이라고 임상 시험에서 보여준 양 또는 보다 큰용량으로 주어진 프라미펙솔의 위장 부작용을 약화시키는지 입증하기 위함이다.

[0302] 연구에 참여하기 위한 참여자의 포함/배제 주요 기준은 다음과 같다:

[0303] **주요 포함 기준(Key Inclusion Criteria):**

- [0304] 1. 남성 및 여성 피검자(subject)는 20세 에서 45세로 24세 및 45세 모두 포함된다.
- [0305] 2. 가임 여성은 금욕하거나 마지막 방문연구후 14일의 선별 기간동안 의학적으로 허용되는 다음 두방법으로 피임하는데 동의해야 한다: 살정자 젤리가 있는 콘돔, 살정자 젤리가 있는 다이어프램 또는 자궁 경부캡, 또는 자궁내 피임기구(IUD). 남성 파트너가 정관 수술을 받은 여성은 추가적인 의학적으로 허용되는 피임 형태를 사용해야 한다. 안전 피임으로 마지막 방문 후 14일 동안 산아제한 방법을 실시하는것에 동의해야한다.
- [0306] 3. 수술적 불임(자궁 절제후 상태, 양쪽 난소절제술, 양쪽 난관결찰)으로 정의된 비가임 여성 또는 폐경후 12개월이 지난 여성은 연구동안 피임이 필요하지 않다. 이유는 원문서에 문서화되어야 한다.
- [0307] 4. 가임 여성 파트너가 있는 남성은 출구 방문 후 14일의 선별 기간동안 매우 효과적이고 의학적으로 허용되는 피임 사용에 동의해야한다. 가임 여성 파트너가 있는 수술적으로 불임(정관수술 후)인 남성은 같은 기간동안 살정자제가 있는 콘돔 사용에 동의해야 한다. 남성 피검자는 안전 피임을 위해 마지막 방문후 14일 동안 상기 산아제한 방법을 시행해야한다.
- [0308] 5. 개인 및 가족 정신병력, 신체검사 결과, 심전도(ECG), 바이탈 사인 및 실험실 검사를 포함하는 의료기록에 의해 결정된 양호한 건강 상태여야 한다. 의료적 이상을 가진 피검자는 검사자 또는 수입자가 이상이 피검자의 건강에 추가적인 위험을 유도하지 않으며 연구목적에 방해되지않는다고 간주할때만 포함된다.
- [0309] 6. 피검자는 그들의 의료 상태변화에 대한 분명하고도 믿음직하게 소통할 수 있어야 한다.

- [0310] 7. 신체 질량지수(BMI) 19.0 내지 32.0kg/m² (둘 모두 포함된다)인 피검자
- [0311] 8. 다중 알약또는 캡슐을 삼킬수 있는 피검자
- [0312] 9. 피검자는 연구에 필요한 목적과 과정을 이해하고 동의한다는 사인을 해야하며 연구에 기꺼이 참여하고 연구 과정과 제한에 순응해야한다.
- [0313] **주요 배제 기준(Key exclusion criteria):**
- [0314] 연구에 배제되는 기준은 다음과 같다:
- [0315] 1. 시험기간중 피검자의 안전에 방해되고, 불필요한 위험에 노출시키고, 연구 목적에 방해되는 임상적으로 관련 있는 급성 또는 만성 질환
- [0316] 2. 위장, 간, 신장질환의 과거 병력 또는 존재, 또는 연구약의 흡수, 분배, 물질대사 또는 배설과 방해되는 다른 조건
- [0317] 3. 물질 남용 병력, 공지의 약물 중독, 약물 남용 또는 알코올 중독 테스트의 양성 결과
- [0318] 4. 약물 또는 다른 심각한 알리지 과거 병력
- [0319] 5. 프라미펙솔, 또는 온단세트론 또는 유사 세로토닌 수용체 길항제, 또는 아프레피탄트 또는 유사 물질 P/NK1 수용체 길항제에 대한 과민반응
- [0320] 6. QT 간격연장, 선천적인 영장 QT 증상, 전해질 이상(예, 저칼륨혈증, 또는 마그네슘결핍증), 울혈성 심부전증, 서맥성 부정맥의 현재 또는 과거 병력, 또는 QT 연장 또는 선별날 전날 1도 심방 심실 블락 또는 용량전 $\geq 450\text{QTcF}$ 남성, $\geq 470\text{QTcF}$ 여성을 유도하는 의료 물질
- [0321] 7. 연구시작 2달 내에 중추작용 약제 또는 구토방지제로 치료
- [0322] 8. 담배 또는 니코틴 사용자(연구 시작 1년전전에 담배 또는 니코틴 사용을 중단한경우는 제외)
- [0323] 9. 음료를 포함하는 크산틴의 과도한 일일 소비(예, $>500\text{mg/day}$ 카페인)
- [0324] 10. 연구기간(선별 방문부터 연구약 마지막 복용까지)동안 장기간의 과도한 신체적 운동을 줄이길 원치않는 피검자
- [0325] 11. B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체 에 대한 양성 반응
- [0326] 12. HIV1 또는 2 혈청 검사 양성 반응
- [0327] 13. 연구 기간동안 의학 또는 치과 치료가 필요한 경우
- [0328] 14. 입장(D-1) 전 14일 내에 처방전 약 또는 비처방전 약의 사용. 또한 중추 효과가 있는 약은 입장 전(D-1) 약의 반감기 5배에 해당하는 기간동안 금지되며 이기간은 14일 보다 길어야 한다.
- [0329] 15. 연구동안 협조하길 꺼리거나 검사자의 의견에 의심스럽게 순응하는 피검자
- [0330] 16. 비상시 접촉이 불가능한 피검자
- [0331] 17. 연구 시작 30일내에 위장약 복용
- [0332] 18. 선별시에 C-SSRS(Columbia Suicide Severity Rating Scale)에 의해 평가된 지난 6개월내에 자살 생각 증거를 보인 경우
- [0333] 연구 등록후에 참가자들은 아침에 매일 1회 프라미펙솔의 단일의 증가량의 경구 용량을 받는다(연구1기). 프라미펙솔 시작 용량은 0.5mg이고, 용량은 매일 0.5mg씩 증가한다. 일단 피검자가 최초 참을 수 없는 용량(first intolerable dose, FID-1)에 도달하면, 용량 증가는 중단한다. 최초 참을 수 없는 용량(FID)은 다음처럼 정의된다:
- [0334] -1회 구토, 또는
- [0335] -2회 구역질, 또는
- [0336] -1회 1시간 이상 지속되는 심한 메스꺼움(등급3; 일상 활동이 방해되고 칼로리 또는 유체 부적절한 섭취; 관급

식, 종합 비경구식 영양 또는 입원), 또는

[0337] -매 4시간마다 3회 연속적인 중간의 메스꺼움(등급2; 주관적인 증상으로 정의되며 일상생활 활동을 방해하지 않는다.), 또는

[0338] -1회 중증 설사(등급2; 기본에서 4내지 6회 대변).

[0339] 피검자가 프라미펙솔 단독으로 FID-1에 도달하면, 피검자는 최소 5일 이상 지치게 되며, 피검자는 0.5mg으로 시작하여 경구로 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(10mg, 온단세트론 기준의8mg에 해당)와 함께 상기 정의한 참을 수 없는 용량에 도달할때까지 프라미펙솔을 매일 단일 경구로 받는 2기에 들어가게 되고 0.5mg 씩 증가하면서 적정한다. FID 상에 경구 프라미펙솔에 경구 온단세트론을 더한 것을 FID-2로 언급한다.

[0340] FID-1과 동일 또는 낮은 용량에서 2기에서 피검자가 FID-2에 도달하면, 검사자가 안전문제가 없다고 판단하고 피검자가 동의하면, 피검자는 다음날에 고 용량 경구 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(20mg, 온단세트론 기준 16mg에 해당)와 함께 FID-2용량과 같은 용량의 프라미펙솔을 받는데 참을 수 없는 용량(FID2+)에 도달할 때까지한다. 지침의 모든 조건은 불변이다. 평가는 용량 증가날에 대해 계획된 것과 동일하다.

[0341] 각 연구날에, 피검자는 8시간 동안 AEs, 바이탈 신호, ECGs에 대한 후속 약을 투여받는다. 또한, 실험실 페널이 선별하고 연구를 종료한다.

[0342] 세 피검자가 연구에 등록하였다. 하기 표1에 피검자의 인구학적 특징이 요약되었다.

표 1

표1. 연구에 등록한 피검자의 인구학적 특성

피검자ID	성별	나이(년)	기본 체중(kg)
1001(019)	여성	40	76.4kg
1005(027)	여성	30	54.8kg
1006(001)	남성	41	99.1kg
1007(004)	남성	38	64.9kg
1008(008)	남성	39	81.8kg

[0344] 모든 피검자는 연구동안 FID-1(프라미펙솔만 투여)에 도달했다, 용량 한계 독성은 모든 5명의 피검자에서 위장 부작용이었다. 모든 피검자의 FID-2는 FID-1보다 높았다. 연구 2기동안 5명 중 3명은 6mg 의 지침에 허용되는 최대 프라미펙솔 용량을 견디었으며, FID-2(프라미펙솔과 함께 온단세트론 투여)에 도달하지 않았다. 프라미펙솔과 온단세트론의 동시투여는 고용량 프라미펙솔과 연관된 용량 -제한 부작용의 발생을 방지했다. 표2는FID-1(프라미펙솔만) 및 FID-2(프라미펙솔+온단세트론)에 대한 각 피검자값을 나타낸다.

표 2

표2 최초 참을 수 없는 용량(FID)값

피검자ID	FID-1 (프라미펙솔만)	FID-1 용량제한부작용	FID-2 (프라미펙솔+온단세트론)
1001	2.5mg	GI 문제	>6.0mg
1005	2.0mg	구역질	3.0mg
1006	0.5mg	중간 메스꺼움	1.0mg
1007	4.5mg	심한 메스꺼움	>6.0mg
1008	1.5mg	구토	>6.0mg

[0346] 아래 표3에서 나타난 바와 같이, 2기에서 최대 내역 용량(MTD)은 모든 피검자에 대해 1기의 MTD보다 높으며, 2 명의 피검자는 MTD가 3배이상 증가되었다.

표 3

[0347]

표3. 최대 내역 용량(MTD)

피건자ID	MTD-1 (프라미펙솔만)	MTD-2 (프라미펙솔+온단세트론)	MTD-2/MTD-1
1001	2.0mg	>6.0mg	>3.0
1005	1.5mg	2.5mg	1.67
1006	NA(0.5mg에서 참을수없음)	0.5mg	>1.0
1007	4.0mg	>6.0mg	>1.5
1008	1.0mg	>6.0mg	>6

[0348]

MTD: Maximum Tolerated Dose 프라미펙솔과 함께 온단세트론을 투여하면 프라미펙솔만에 의해 보고된 위장 부작용을 완화시키며 프라미펙솔만을 투여하면 견딜수없는 프라미펙솔을 사람에게 투여할 수있게한다.

[0349]

결론적으로, 프라미펙솔을 온단세트론과 함께 투여하면 프라미펙솔만을 투여할 때 연관된 위장 부작용의 발생을 억제하여, 프라미펙솔의 투여량을 안전하고 견딜만하게 두배이상 증가시킬 수있어서 이익재의 좀더 큰 효능을 가능하게 한다.

[0350]

참고문헌(REFERENCES)

[0351]

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

[0352]

- **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 a-synuclein oligomerization is attributed to alterations in intrinsic enzymes regulating a-synuclein phosphorylation in aging monkey brains*"; Oncotarget. 2016 Feb 23; 7(8): 8466-8480.

[0353]

- **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.

[0354]

- **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.

[0355]

- **Inden et al. 2009:** Inden M, Kitamura Y, Tamaki A, Yanagida T, Shibaie 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.

[0356]

- **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.

[0357]

- **Jellinger KA 2008b:** Jellinger KA, "*Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia*"; Neurodegener. Dis. 2008; 5(3-4): 118-121.

[0358]

- **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.

[0359]

- **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.

[0360]

- **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.

[0361]

- **Luo et al. 2016:** Luo HT, Zhang JP, Miao F; "*Effects of pramipexole treatment on the a-synuclein content in serum exosomes of Parkinson's disease patients*"; Exp Ther Med. 2016

Sep;12(3):1373-1376).

- [0362] - **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.
- [0363] - **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).
- [0364] - **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.
- [0365] - **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 U S A; 2015, Sep 22;112(38):E5308-17.
- [0366] - **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).
- [0367] - **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.
- [0368] - **Shi et al. 2014**: Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Gingham 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.
- [0369] - **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.
- [0370] - **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.