

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 607**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2018** **PCT/US2018/039883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019** **WO19006050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2018** **E 18824955 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3645120**

54 Título: **Composiciones de antagonistas de NK-1 y métodos para su uso en el tratamiento de la depresión**

30 Prioridad:

30.06.2017 US 201762527215 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2025

73 Titular/es:

CHASE THERAPEUTICS CORPORATION
(100.00%)
1825 K Street N.W. Suite 520
Washington, DC 20006, US

72 Inventor/es:

CHASE, THOMAS, N. y
CLARENCE-SMITH, KATHLEEN, E.

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 009 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de antagonistas de NK-1 y métodos para su uso en el tratamiento de la depresión

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del tratamiento de la depresión.

Objeto de la invención

10 La presente invención incluye combinaciones farmacéuticas que comprenden la (S)-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta y un antagonista del subtipo 1 del receptor de neuroquinina ("antagonista de NK1"), incluidas las combinaciones de dosis fijas, para su uso en el tratamiento de trastornos depresivos mayores.

15 La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una dosis alta de (S)-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta, en combinación con un antagonista de NK1 para el mismo uso.

20 Definiciones

"CGI": Impresión clínica global.

"CNS": Sistema nervioso central.

25 "IR": Liberación inmediata del ingrediente activo de una composición.

"ER": Liberación prolongada del ingrediente activo de una composición.

30 "GI": Gastrointestinal.

"EA(s)": Efecto(s) adverso(s).

DSM-5": Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5^a edición.

35 "HAMD": Escala de calificación de depresión de Hamilton.

"MADRS": Escala de calificación de depresión de Montgomery y Asberg.

40 "MDD": Trastorno depresivo mayor.

"MAOI": Inhibidores de la monoaminoxidasa.

"NIMH": Instituto Nacional de Salud Mental.

45 "PD": Enfermedad de Parkinson.

"Trastorno depresivo persistente": también llamado distimia.

50 "PMDD": Trastorno disfórico premenstrual.

- "Antagonista de NK1": un antagonista del subtipo 1 del receptor de neuroquinina, en la literatura también denominado antagonista del receptor de NK1 o inhibidor del receptor de NK1.

55 - "Dosis diaria efectiva de antagonista de NK1": como se usa en la presente, se refiere a una dosis diaria de dicho antagonista de NK1 de 1 µg a 600 mg.

- "Pramipexol": el (S)-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina, como principio activo que incluye la base libre y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

60 - "Dosis diaria efectiva de pramipexol" o "dosis terapéuticamente efectiva de pramipexol": una dosis diaria de pramipexol equivalente a al menos una dosis diaria aprobada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la PD, esta dosis diaria efectiva incluye dosis diarias bajas usadas durante el período de titulación.

65 - "Dosis efectiva/forma unitaria" o "dosis efectiva por forma unitaria", en referencia al pramipexol: una cantidad de

pramipexol por forma unitaria equivalente a al menos una cantidad de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato por forma unitaria aprobada para el tratamiento de la PD, esta cantidad incluye cantidades bajas por forma unitaria usadas durante el período de titulación.

- "Sales o solvatos del mismo" o "sales y solvatos del mismo, con referencia a cualquier antagonista de NK1 o al pramipexol: esta expresión indica que cualquier sal de dicho pramipexol o dicho antagonista de NK1 puede estar solvatada con un solvente, normalmente agua.

- "SSRIs": Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- "NDRI": Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina.

- "TCAs": Antidepresivos tricíclicos.

- "TTS": Sistema terapéutico transdérmico.

- "Trastornos depresivos": incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno depresivo persistente (distimia), depresión bipolar, trastorno afectivo estacional (SAD), depresión psicótica, trastorno disfórico premenstrual (PDD), depresión periparto (posparto), depresión situacional y depresión atípica.

La característica común de estos trastornos depresivos es la presencia de un estado de ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente la capacidad del individuo para funcionar. La diferencia entre estos trastornos son problemas de duración, tiempo o etiología supuesta. Ver Depressive Disorders, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quinta edición, dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ap- pi.books.9780890425596.dsm04.

- "Dosis máxima tolerada", "dosis máxima tolerada" o "MTD" se refiere a, y se define como la dosis más alta de un fármaco o tratamiento que no causa efectos secundarios inaceptables. Por ejemplo, la dosis máxima tolerada se determina en ensayos clínicos mediante la prueba de dosis crecientes en diferentes grupos de personas hasta que se encuentra la dosis más alta con efectos secundarios aceptables. La dosis de pramipexol puede ser mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra sola. En particular, de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, que incluye, pero no se limita a, una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

Antecedentes de la invención

El trastorno depresivo mayor (MDD), también conocido como depresión o depresión clínica, es un trastorno del estado de ánimo común pero grave asociado con una carga significativa, que afecta a alrededor del 16 % de la población en los Estados Unidos en su vida (revisado en de Souza y otros, 2015). La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes en los Estados Unidos. La investigación actual sugiere que la depresión es causada por una combinación de factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos. Los costos estimados del MDD son de alrededor de 83 mil millones de dólares estadounidenses anuales, debido a muchos factores psicosociales que incluyen la pérdida de días laborales (revisado en de Souza y otros, 2015). Se estima que, en promedio, una persona deprimida pierde 27,2 días de trabajo por año (revisado en de Souza y otros, 2015). Una parte significativa de la carga corresponde a tratamientos fallidos. La remisión de los síntomas depresivos se logra en solo un tercio de los pacientes con MDD después del primer ensayo antidepresivo (revisado en de Souza y otros, 2015), y los tratamientos no exitosos contribuyen sustancialmente al sufrimiento observado y los costos sociales del MDD.

Los signos y síntomas de la depresión incluyen típicamente los siguientes: estado de ánimo triste, ansioso o "vacío" persistente; sentimientos de desesperanza o pesimismo; irritabilidad; sentimientos de culpa, inutilidad o impotencia; pérdida de interés o placer en pasatiempos y actividades; disminución de energía o fatiga; moverse o hablar más lentamente; sentirse inquieto o tener problemas para quedarse quieto; dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones; dificultad para dormir, despertar temprano en la mañana o dormir en exceso; cambios en el apetito y/o el peso; pensamientos de muerte o suicidio, o intentos de suicidio; dolores o molestias, dolores de cabeza, calambres o problemas digestivos sin una causa física clara y/o que no se alivian incluso con el tratamiento (NIMH, Salud y Educación, Información sobre la salud mental publicada en el sitio web del NIMH). No todas las personas con depresión experimentan todos los síntomas. Algunas personas experimentan solo unos pocos síntomas mientras que otras pueden experimentar muchos. Para un diagnóstico de depresión, los signos y síntomas tienen que estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos dos semanas (DSM-5)

La depresión puede ocurrir a cualquier edad (NIMH, Salud y Educación, Información sobre la salud mental publicada en el sitio web del NIMH), pero a menudo comienza en la edad adulta. La depresión ahora se reconoce como que ocurre en niños y adolescentes, aunque a veces se presenta con una irritabilidad más prominente que el estado de ánimo bajo. La depresión, especialmente en la mediana edad o adultos mayores, puede ocurrir junto con otras enfermedades médicas graves, tales como diabetes, cáncer, enfermedades cardíacas y enfermedad de Parkinson. Los factores de riesgo incluyen: antecedentes personales o familiares de depresión; cambios importantes en la vida, trauma o estrés; ciertas enfermedades físicas y medicamentos.

Algunas formas de depresión son ligeramente diferentes, o se desarrollan en circunstancias únicas (NIMH, Salud y Educación, Información sobre la Salud Mental publicada en el sitio web del NIMH), tales como:

Trastorno depresivo persistente (también llamado distimia) con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, es un estado de ánimo deprimido que dura al menos dos años. Una persona diagnosticada con trastorno depresivo persistente puede tener episodios de depresión mayor junto con períodos de síntomas menos graves, pero los síntomas deben durar dos años para considerarse trastorno depresivo persistente.

Depresión perinatal es mucho más grave que la "depresión puerperal" (síntomas depresivos y de ansiedad relativamente leves que típicamente desaparecen dentro de dos semanas después del parto) que muchas mujeres experimentan después del parto. Las mujeres con depresión perinatal experimentan una depresión mayor en toda regla durante el embarazo o después del parto (depresión posparto). Los sentimientos de tristeza extrema, ansiedad y agotamiento que acompañan a la depresión perinatal pueden hacer que sea difícil para estas nuevas madres completar las actividades de cuidado diario para ellas mismas y/o para sus bebés.

Depresión psicótica ocurre cuando una persona tiene una depresión grave más alguna forma de psicosis, tal como tener creencias fijas falsas perturbadoras (delirios) o escuchar o ver cosas perturbadoras que otros no pueden escuchar o ver (alucinaciones). Los síntomas psicóticos tienen típicamente un "tema" depresivo, tal como delirios de culpa, pobreza o enfermedad.

Trastorno afectivo estacional se caracteriza por la aparición de depresión durante los meses de invierno, cuando hay menos luz solar natural. Esta depresión generalmente se levanta durante la primavera y el verano. La depresión invernal, típicamente acompañada de aislamiento social, aumento del sueño y aumento de peso, regresa de manera predecible cada año en el trastorno afectivo estacional.

Trastorno de desregulación del estado de ánimo (diagnóstico en niños y adolescentes; DSM-5).

Trastorno disfórico premenstrual (PMDD; DSM-5).

Trastorno bipolar es diferente de la depresión, pero se incluye en esta lista porque los pacientes con trastorno bipolar experimentan episodios de estados de ánimo extremadamente bajos que cumplen los criterios para la depresión mayor (llamada "depresión bipolar"). El trastorno bipolar es una afección persistente, episódica y debilitante con una prevalencia estimada de por vida de más del 2,0 %, que incluye ambos tipos I (con manía) y II (con hipomanía) (revisado en Poon y otros, 2015). El trastorno bipolar se asocia con episodios recurrentes de manía, hipomanía, estados mixtos maníaco-depresivos o psicosis, así como también con depresión mayor y distimia prominentes, así como también con síntomas de ansiedad prevalentes, todo lo cual conduce a altos riesgos de deterioro funcional potencialmente grave, abuso de sustancias y altas tasas de suicidio, accidentes y aumento de la mortalidad por enfermedades médicas concurrentes, todo a pesar del uso de tratamientos farmacológicos y psicosociales disponibles (Poon y otros, 2015). Los componentes depresivos del trastorno han sido especialmente difíciles de tratar con éxito y representan tres cuartas partes de las varias semanas de seguimiento con tratamiento que incluye la morbilidad residual clínicamente significativa (revisado en Poon y otros, 2015).

Otros trastornos del estado de ánimo abarcados dentro del término "depresión" incluyen la enfermedad de Alzheimer con estado de ánimo depresivo, el estado de ánimo depresivo en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Lewy y otras demencias, la depresión después de un accidente cerebrovascular, los trastornos esquizoafectivos, el trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo y el estado de ánimo depresivo inducido por fármacos y alcohol. La depresión generalmente se trata inicialmente con medicamentos y psicoterapia. Si los tratamientos no reducen los síntomas, la terapia electroconvulsiva y otras terapias de estimulación cerebral pueden ayudar. Los medicamentos incluyen los siguientes (Mayo Clinic):

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil, Pexeva), sertralina (Zoloft), citalopram (Celexa) y escitalopram (Lexapro).

Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) tales como duloxetina (Cymbalta), venlafaxina (Effexor XR), desvenlafaxina (Pristiq, Khedezla) y levomilnacipran (Fetzima).

Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI). El bupropión (Wellbutrin, Aplenzin, Forfivo XL) cae

en esta categoría.

Antidepresivos atípicos tales como trazodona y mirtazapina (Remeron), vortioxetina (Brintellix) y vilazodona (Viibryd).

5 Antidepresivos tricíclicos (TCA) tales como imipramina (Tofranil), nortriptilina (Pamelor), amitriptilina, doxepina, trimipramina (Surmontil), desipramina (Norpramin) y protriptilina (Vivactil) - pueden ser muy efectivos, pero tienden a causar efectos secundarios más graves que los antidepresivos más nuevos. Por lo tanto, los tricíclicos se consideran generalmente como terapia de segunda línea.

10 Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI), tales como tranilcipromina (Parnate), fenelzina (Nardil) e isocarboxazida (Marplan), pueden recetarse, típicamente cuando otros medicamentos no han funcionado. Sin embargo, los IMAO generalmente no son la terapia antidepresiva de primera línea, porque pueden tener interacciones graves con ciertos alimentos y algunos medicamentos, que incluyen píldoras anticonceptivas, descongestionantes y ciertos suplementos herbales. La selegilina TTS (Emsam), un MAOI más nuevo, puede causar menos efectos secundarios que otros MAOI.

15 Una desventaja de todos los medicamentos antidepresivos anteriores es que estos tardan típicamente de 2 a 4 semanas en comenzar a tener un efecto antidepresivo.

20 (S)-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (pramipexol) es un derivado de aminotiazol sintético, descrito en el documento US 4,886,812. Es un agonista del autorreceptor de dopamina (Schneider y Mierau 1987) que está aprobado para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (PD), en dosis que varían de 0,375 mg/día a 4,5 mg/día, administradas en 3 dosis igualmente divididas (Mirapex® Información de prescripción, mayo de 2018) o en una dosis única una vez al día (Mirapex ER® Información de prescripción, julio de 2016). El pramipexol se suministra en comprimidos para liberación inmediata que contienen 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg y 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato; y en comprimidos para liberación prolongada que contienen 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato. Es estructuralmente distinta de los fármacos derivados del ergot (por ejemplo, bromocriptina y pergolida). El pramipexol es un agonista del receptor de dopamina D2 que también farmacológicamente único en que es un agonista completo y tiene selectividad por el receptor para el subtipo de receptor de dopamina D3 de la subfamilia D2 de receptores. Estas propiedades pueden conferir ventajas en términos de eficacia (agonista completo con potencial para mayores efectos terapéuticos) y seguridad (la selectividad del receptor puede reducir los efectos secundarios no deseados) en comparación con los agonistas de dopamina disponibles actualmente (Piercey, 1998).

35 La literatura informa que el pramipexol también demostró ser efectivo en el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con PD, aunque con un tamaño de efecto pequeño. Se realizó un ensayo de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo en 296 pacientes con PD con pramipexol (0,125 a 1,0 mg administrado tres veces al día). El criterio de valoración primario fue la escala del inventario de depresión de Beck (BDI). Los resultados mostraron que las puntuaciones del BDI disminuyeron en 5,9 (SE 0,5) ajustado en el grupo de pramipexol y 4,0 (SE 0,5) en el grupo de placebo. La diferencia entre los 2 grupos de tratamiento fue significativa ($p=0,01$; Barone y otros, 2010), aunque la magnitud del tamaño del efecto fue pequeña. Además, otros estudios pequeños, a menudo de etiqueta abierta en los que se añadió pramipexol al tratamiento antidepresivo (aumento) también mostraron una eficacia modesta pero significativa a favor del pramipexol en pacientes no PD con trastorno depresivo mayor (MDD; Cusin y otros, 2013; Goldberg y otros, 2004), incluidos pacientes no PD con depresión resistente al tratamiento (Hori y Kunigi, 2012; Pae y otros, 2013; Fawcett y otros, 2016), o pacientes con depresión asociada con trastorno bipolar (revisado en Sienaert y otros, 2013; Dell'Osso y Ketter, 2013; Tondo y otros, 2014;). Sin embargo, Kleeblatt y otros (2017) en su revisión consideraron que no se había obtenido una prueba clara de la eficacia antidepresiva para el pramipexol y atribuyeron esto a niveles bajos de evidencia, tamaños de muestra pequeños o resultados discordantes. En todos estos informes, la dosis de pramipexol permaneció dentro del intervalo aprobado para el tratamiento de los síntomas motores de la PD, incluso cuando el título de la publicación menciona "altas dosis" de pramipexol (Fawcett y otros, 2016). Dado que en la mayoría de estos estudios, la eficacia pareció ser modesta, se probaron dosis más altas de pramipexol en un estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija (Corrigan y otros, 2000). Un total de 174 pacientes elegibles con un diagnóstico de DSM-III-R de depresión mayor (episodio único o recurrente, con o sin melancolía y sin características psicóticas) se asignaron a uno de cinco grupos de tratamiento: grupo placebo, grupo de fluoxetina (20 mg/día) o uno de tres grupos de pramipexol (0,375 mg/día; 1 mg/día; 5 mg/día). Los pacientes recibieron 1 semana de inicio con placebo, 8 semanas de tratamiento y 1 semana de evaluación de seguimiento posterior al estudio (semana 9). La eficacia se midió principalmente mediante el cambio desde el inicio en la puntuación total de HAM-D (versión de 17 ítems), la puntuación total de MADRS y la puntuación de CGI- gravedad de la enfermedad (SI). Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento completaron el estudio (66-86 %), con la excepción del grupo de pramipexol 5,0 mg (42,4 %). En el grupo de pramipexol de 5,0 mg, el 57,6 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento prematuramente, principalmente debido a eventos adversos (EA), el 76 % de los pacientes informaron náuseas y el 39 % informaron vómitos. En el punto final (semana 8), el grupo de pramipexol de 1,0 mg y el grupo de fluoxetina mostraron una mejora significativamente mejor con respecto al inicio que el grupo de placebo en el HAMD ($p=0,0076$) y en el MADRS. El grupo de pramipexol de 5,0 mg tuvo la mejor mejora en la semana 8 (-15,00), pero los valores p no estaban disponibles para esta prueba contra el placebo debido a la alta tasa de abandono.

En conjunto, los resultados informados por Corrigan y otros (2000) sugieren que las dosis más altas de pramipexol podrían ser más efectivas, pero las dosis más altas que las dosis aprobadas no pueden usarse debido a una alta incidencia de eventos adversos (EA) limitantes de la dosis, notablemente náuseas y vómitos, pero también efectos adversos no gastrointestinales tales como diaforesis, mareos y cefaleas. Además, los estudios en animales respaldan la sugerencia de que las altas dosis de pramipexol deberían ser más efectivas para el tratamiento de la depresión. Por ejemplo, se demostró que altas dosis de pramipexol son activas en diversas pruebas de comportamiento animal que simulan síntomas de depresión, que incluyen la prueba de anhedonia de Willner (Willner y otros, 1994), la prueba de intervalo fijo, la prueba de natación forzada y la prueba de inhibición del sueño REM.

Sin embargo, debido a los EA del pramipexol, el problema de proporcionar un tratamiento seguro, crónico y efectivo de un paciente que padece depresión con pramipexol sigue sin resolverse.

El documento WO 2018/191160 describe una combinación de un antagonista de NK1 y pramipexol y su uso en el tratamiento de las sinucleinopatías.

El documento US 2016/0264597 describe compuestos de dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacinilo fundidos y análogos para tratar trastornos del SNC.

El documento US 2017/0001987 describe compuestos de isocromanilo de 1-heterociclilo y análogos para tratar trastornos del SNC.

El documento US 6,667,329 describe una combinación o composición que comprende (a) 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilami- nobenzotiazol, uno de los enantiómeros del mismo, que incluye pramipexol, o una de las sales de adición de ácido del mismo, y (b) un segundo antidepresivo.

El documento WO 2017/049158 describe nuevos compuestos que actúan como receptores mu-opioides que pueden usarse en combinación con, entre otros, antagonistas de NK1 para el tratamiento de la depresión respiratoria y también para la depresión.

El documento US 2007/0225279 describe combinaciones de un agonista de 5HT_{2c}, o agonista parcial, con uno o más agentes antidepresivos para tratar a pacientes que padecen o son susceptibles a la depresión o trastornos del estado de ánimo relacionados.

Kleebatt y otros (2017) informan de una revisión sistemática de la eficacia del aumento fuera de lo indicado en la etiqueta en la depresión unipolar.

Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere al aumento de la ventana terapéutica para pramipexol, para el tratamiento del MDD, para permitir de manera segura su eficacia antidepresiva completa. En particular, la presente invención se refiere a una combinación de un antagonista de NK1 con pramipexol para dicho uso, para aumentar la ventana terapéutica de dicho pramipexol. Se ha descubierto que un antagonista de NK1, al reducir o incluso abrogar los efectos secundarios de altas dosis de pramipexol, permite el potencial antidepresivo completo del pramipexol.

Por lo tanto, la administración segura de dosis de pramipexol que son más altas, e incluso mucho más altas, que la dosis diaria máxima recomendada para el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (tales como los síntomas motores), proporciona una mejora significativa a los pacientes que padecen trastornos depresivos graves. Alternativamente, la administración segura de dosis de pramipexol que son más altas, e incluso mucho más altas que la dosis máxima tolerada para el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (tales como los síntomas motores), proporciona una mejora significativa a los pacientes que padecen trastornos depresivos graves.

Más particularmente, se ha descubierto que, en el caso del dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, su combinación con dicho antagonista de NK1 permite la administración de una dosis terapéutica efectiva de dicho dihidrocloruro de pramipexol monohidrato que excederá significativamente la dosis máxima recomendada (4,5 mg/día) de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de los síntomas de la PD, lo que aumenta así su eficacia en el tratamiento de un paciente que sufre de MDD.

Más particularmente, se ha descubierto que la combinación de pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un antagonista de NK1 permite la administración de una dosis terapéutica efectiva que puede ser equivalente de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el tratamiento de los síntomas de la PD.

La combinación de un antagonista de NK1 con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

actúa al permitir la eficacia antidepresiva completa del pramipexol, debido a las altas dosis de pramipexol que pueden usarse en combinación con dicho antagonista de NK1.

También se ha encontrado que, en pacientes que padecen trastornos depresivos mayores, las dosis diarias de pramipexol (en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato) que varían de más de 4,5 mg a 45 mg/día, hasta de 15 mg a 45 mg/día, en combinación con un antagonista de NK1 indicado normalmente para la prevención de la náusea y el vómito posquirúrgicos o de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia, ofrecen una eficacia significativa y un inicio de acción rápido.

Más particularmente, se ha descubierto que, en el tratamiento de pacientes que padecen trastornos depresivos mayores, el uso de un antagonista de NK1 en combinación con dosis diarias de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que son equivalentes de más de 4,5 mg a 21 mg/día e incluso de más de 6 mg a 21 mg o de 15 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, también ofrecen una eficacia significativa y un inicio de acción rápido.

También se ha descubierto que, mediante el uso de dicho antagonista del receptor de NK1, también denominado inhibidor del receptor de NK1 o simplemente antagonista de NK1, en combinación con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es posible tratar a un paciente que sufre de depresión mediante el mantenimiento de una dosis diaria efectiva de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con efectos adversos mínimos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica para el uso mencionado anteriormente que comprende

(a) un antagonista de NK1; y

(b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende

(a) un antagonista de NK1; y

(b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria (en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato) que es mayor que la dosis máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el alivio de los síntomas motores de la PD,

para su uso en el tratamiento del MDD.

Dicha dosis diaria de pramipexol en dicha combinación es de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el alivio de los síntomas motores de la PD.

La presente invención proporciona por lo tanto el uso de un antagonista de NK1 para permitir la eficacia antidepresiva completa del pramipexol en el tratamiento del MDD.

La dosis diaria del antagonista de NK1 es de 1 µg a 600 mg y la dosis diaria de pramipexol (en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato), en dependencia del grado de gravedad de la enfermedad y la edad y el estado del paciente e incluyendo dosis bajas para su uso durante el período de titulación, variarán de 0,375 mg a 45 mg, normalmente de 0,375 mg a 21 mg. Para tratar la depresión, dicha dosis diaria preferentemente es de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg, normalmente de más de 4,5 mg a 21 mg, en particular de más de 6 mg a 21 mg, de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg o de 15 mg a 21 mg.

De acuerdo con una realización, para dicho uso, dicho antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg o de 1 mg a 600 mg, y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente de 0,125 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg, se formula cada uno en una composición farmacéutica en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico y se administra por separado, simultáneamente o secuencialmente, a un paciente que necesita tratamiento con dicha combinación, y en particular a un paciente que sufre de MDD.

Dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden mezclarse entre sí y formularse en una composición farmacéutica (combinación de dosis fija), en mezcla con un portador farmacéutico, para administrarse a un paciente con MDD que necesita dicho tratamiento.

Dicho antagonista de NK1, en una cantidad de 1 µg a 600 mg o de 1 mg a 600 mg, y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente de 0,125 mg a 45 mg, preferentemente de más

de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg, de 15 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg, de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg, de 15 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, pueden mezclarse y formularse en una composición farmacéutica (combinación de dosis fija), en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para administrarse a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Dicho antagonista de NK1 también puede formularse en una composición farmacéutica que comprende dicho antagonista de NK1 en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg o de 1 mg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para su uso para prevenir o curar los efectos adversos de las dosis diarias de pramipexol que para algunos pacientes pueden ser mayores, e incluso mucho mayores, que la dosis máxima (4,5 mg/día) recomendada actualmente para el alivio de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Para su uso en el tratamiento del MDD, en combinación con un antagonista de NK1, el pramipexol se formula en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol en una cantidad por forma de IR o ER (que incluye dosis bajas que se usarán durante el período de titulación) equivalente de 0,125 mg a 45 mg, ventajosamente de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

En particular, para dicho uso en combinación con un antagonista de NK1, el pramipexol se formula en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol en una cantidad por forma de IR (que incluye dosis bajas a usar durante el período de titulación) equivalente de 0,125 mg a 22,5 mg, ventajosamente de 1,5 mg a 22,5 mg, de más de 3 mg a 22,5 mg, de 5 mg a 22,5 mg, de 6,5 mg a 22,5 mg, o de 7,5 mg a 22,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

Para dicho uso en combinación con un antagonista de NK1, el pramipexol, se formula en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol en una cantidad por forma de ER (que incluye dosis bajas a usar durante el período de titulación) equivalente de 0,375 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de 5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

La dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, por forma unitaria de IR o ER, variará de 0,125 mg a 21 mg, ventajosamente de 1,6 mg a 21 mg, de 1,8 mg a 21 mg, de 2,4 mg a 21 mg, de 3 mg a 21 mg, más ventajosamente de más de 4,5 mg a 21 mg, preferentemente de más de 6 mg a 21 mg, de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg, o de 15 mg a 21 mg.

Preferentemente, la dosis por forma unitaria de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de ER, que incluye composiciones de liberación lenta y sistemas terapéuticos transdérmicos tales como parches transdérmicos, para el tratamiento del MDD, variará de una cantidad que es equivalente a más de 4,5 mg a 21 mg, en particular de 4,8 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en dependencia de la tolerabilidad (en combinación con dicho antagonista de NK1).

En las combinaciones antes mencionadas con pramipexol, a las dosis/formas unitarias anteriores,

- si el antagonista de NK1 es aprepitant, la dosis/forma unitaria variará de 10 mg a 250 mg;
- si el antagonista de NK1 es rolapitant, la dosis/forma unitaria variará de 30 mg a 270 mg.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a un Componente (a) antagonista de NK1, como un inhibidor de eventos adversos, en combinación con un Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria equivalente de hasta 10 veces, hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato aprobada para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. Dicha combinación, que incluye combinaciones de dosis fija, es útil para el tratamiento del MDD. Dicha combinación, que incluye combinaciones de dosis fija, también es para su uso en el tratamiento del MDD.

La presente divulgación también se refiere a un Componente (a) antagonista de NK1, como un inhibidor de eventos adversos, en combinación con un Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria equivalente de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis diaria incluye, pero no se limita a, una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 4 a 10 veces

mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

En particular, la invención abarca, de acuerdo con sus aspectos,

- un Componente (a) antagonista de NK1, para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación con, como Componente (b), una dosis diaria de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- el uso de un antagonista de NK1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación

- que incluye la combinación de dosis fija) con una dosis diaria efectiva de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- el uso de un antagonista de NK1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del MDD, dicho medicamento que consiste en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1 y, como otro ingrediente activo, pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

- uso de un antagonista de NK1 como un inhibidor de los efectos adversos del pramipexol en el tratamiento del MDD.

La presente descripción también se refiere a una combinación de dosis fija (a/b) que comprende dicho Componente (a) antagonista de NK1 y dicho Componente (b) pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación en mezcla con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta combinación de dosis fija es útil y es para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente.

El Componente (a) antagonista de NK1

Cualquiera de los antagonistas de NK1 descritos en la literatura es un inhibidor útil de efectos adversos del pramipexol y puede usarse de manera segura, como el Componente (a), en combinación con una dosis del Componente (b) pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es equivalente de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis diaria máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el alivio de los síntomas motores de la PD.

Cualquiera de los antagonistas de NK1 descritos en la literatura es un inhibidor útil de efectos adversos del pramipexol y puede usarse de manera segura, como el Componente (a), en combinación con una dosis del Componente (b) pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es equivalente de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis incluye, pero no se limita a, una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

Ventajosamente, dicho Componente (a) antagonista de NK1 se selecciona del grupo que consiste en

- 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (aprepitant); descrito en el documento US 5,719,147, y en una formulación oral líquida, en el documento US 2017/0035774, y en una emulsión inyectable en un vial de dosis única para uso intravenoso que contiene 130 mg de aprepitant en 18 ml de emulsión (Cinvanti®), descrito en el documento US 9,808,465;

- ácido [3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil] etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-2H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico (fosaprepitant), descrito, por ejemplo, como sal de meglumina en el documento US 5,691,336 y como sal de di(ciclohexilamina) en el documento US 2016/355533;

- (2S,4S)-4-(4-acetil-1-piperazinil)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-1-piperidinocarboxamida (casopitant) descrito en el documento núm. US 7,294,630;

- (2S)-1-[(3aS,4S,7aS)-4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-7,7-difenil-1,3,3a,5,6,7a-hexahidroisindol-2-il]-2-(2-metoxifenil)propan-1-ona (INN: dapitant);

- (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-2-(difenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (maropitant), descrito en los documentos núms. 5,807,867, WO2005/082416 y EP 3173071;

5 - (2S,3S)-2-difenilmetil-3-[(5-isopropil-2-metoxibencil)amino]quinucidina (eziopitant), descrita por Evangelista S (2001). "Eziopitant. Pfizer"; Current Opinion in Investigational Drugs: 2 (10): 1441-3; revisado en Drugs : the Investigational Drugs Journal 6 (8) : 758-72;

10 - (2S)-N-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-N-metil-2-fenilacetamida (INN figopitant);

- N-[(2R)-1-[Acetil-[(2-metoxifenil)metil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il]-2-(4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)acetamida (lanepitant);

15 - 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetil-N-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]propanamida (netupitant) descrita en los documentos US 6,297,375, US 6,719,996 y US 6,593,472, y, en una composición oral, que comprende 300 mg de netupitant e hidrocloreto de palonosetrón en una cantidad equivalente a 0,5 mg de base de palonosetrón, en la presente descripción denominado "netupitant-300/palonosetrón-0,5", descrito en el documento US 8,951,969;

20 - {4-[5-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamido]-4-(2-metilfenil)piridin-2-il]-1-metilpiperazin-1-il}metil hidrógeno fosfato (INN: fosnetupitant), descrito en el documento núm. WO 2013/082102 y, en una forma cristalina pura, en el documento núm. US 2017/0096442, disponible en una composición inyectable, que comprende 235 mg de fosnetupitant e hidrocloreto de palonosetrón en una cantidad equivalente a 0,25 mg de base de palonosetrón (Akynteo® para inyección), en la presente descripción denominado "netupitant-235palonosetrón-0,25";

25 - (2R,4S)-4-[(8aS)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-il]-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-1-carboxamida maleato (orvepitant), descrito en los documentos núms. US 7,652,012 y US 8,309,553;

30 - (5S,8S)-8-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (rolapitant), descrito en el documento US 7,049,320 y, para una forma inyectable del mismo, en el documento US 9,101,615;

35 - 3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisindol-2-ilciclopent-2-en-1-ona (serlopitant) descrito en los documentos núms. US 7,544,815 y US 7,217,731;

40 - ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico [l-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida (vestipitant), descrito en el documento núm. WO 2001/25219 y, en la formulación intravenosa que tiene una tendencia reducida a causar hemólisis, en el documento núm. WO 2012/175434; y

45 - (2S,3S)-N-[(2-metoxi-5-[5-(trifluorometil)tetrazol-1-il]fenilmetil]-2-fenilpiperidin-3-amina (GR2015171, vofopitant), descrita en el documento US 5,703,240 (ver también el documento US 8,093,268) y también descrita por Gardner CJ y otros. RegulPept. 27 de agosto de 1996;65(1):45-53;

y sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de dichos antagonistas de NK1.

Los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de antagonistas de NK1 básicos ventajosos incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glucónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de antagonistas de NK1 ácidos tales como fosaprepitant incluyen sales con bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, sales de N-metil-D-glucamina (meglumina) y sales con aminoácidos, como se describe en el documento US 5,691,336.

Un antagonista de NK1 ventajoso para usar en combinación con 6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina se selecciona del grupo que consiste en

- aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- fosaprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

- casopitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- maropitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- 5 - eziopitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- lanepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- netupitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- 10 - orvapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- rolapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- 15 - serlopitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- vestipitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,
- vofopitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y
- 20 - netupitant-300/palonosetrón-0,5.

Aprepitant, fosaprepitant meglumina, fosaprepitant di(ciclohexilamina), rolapitant, hidrocloreto de rolapitant y netupitant-300/palonosetrón-0,5 son antagonistas de NK1 particularmente ventajosos.

Los antagonistas del receptor NK1 que están aprobados para la prevención o el tratamiento de la náusea y el vómito posquirúrgicos o para la prevención de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia son particularmente útiles para implementar la presente invención. En particular, el aprepitant está disponible comercialmente (Emend®) en cápsulas que contienen 40 mg, 80 mg o 125 mg de aprepitant o, como fosaprepitant dimeglumina (Emend® inyectable), en viales que contienen 115 mg o 150 mg de fos-aprepitant; rolapitant está disponible (Varubi®) en comprimidos de 90 mg; y netupitant está disponible (Akynzeo®) en una combinación de dosis fija en cápsulas que contienen 300 mg de netupitant y 0,5 mg del antagonista de 5HT3 palonosetrón (como hidrocloreto), en la presente descripción denominado "netupitant300 mg/palonosetrón0,5 mg". Cada una de estas preparaciones es un Componente (a) antagonista de NK1 particularmente ventajoso para la combinación con un Componente (b) pramipexol o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como se define en la presente invención.

En el uso y la combinación antes mencionados, que incluyen combinaciones de dosis fijas, dicho antagonista de NK1 está presente en una cantidad por forma unitaria y se administra en una dosis diaria de 1 µg a 600 mg, normalmente de 1 mg a 600 mg, o de 1 mg a 300 mg.

Más particularmente, en dicha combinación, dicho antagonista de NK1 se selecciona del grupo que consiste en aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria equivalente de 10 mg a 250 mg de aprepitant; fosaprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria equivalente de 10 mg a 250 mg de aprepitant; rolapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria equivalente de 15 mg a 270 mg de rolapitant; netupitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria equivalente de 300 mg a 600 mg de netupitant; y netupitant-300/palonosetrón-0,5.

Preferentemente, para dicho uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, dicho Componente (a) antagonista de NK1 es aprepitant a una dosis oral diaria de 10 mg a 250 mg; rolapitant, a una dosis oral diaria de 30 mg a 270 mg o netupitant300 mg/palonosetrón 0,5 mg, administrado por vía oral una vez al día, cada uno en combinación con un Componente (b) pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria equivalente de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis máxima recomendada para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Preferentemente, para dicho uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, dicho Componente (a) antagonista de NK1 es aprepitant a una dosis oral diaria de 10 mg a 250 mg; rolapitant, a una dosis oral diaria de 30 mg a 270 mg o netupitant300 mg/palonosetrón 0,5 mg, administrado por vía oral una vez al día, cada uno en combinación con un Componente (b) pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria equivalente de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis diaria incluye, pero no se limita a, una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión

cuando se administra solo, una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de pramipexol para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

5 Para su administración a un paciente que padece de MDD, en combinación con pramipexol, cada uno de los antagonistas de NK1 anteriores se formula en una composición farmacéutica en una forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

10 En particular, dicho ingrediente activo antagonista de NK1 de dicha composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad, por forma unitaria, equivalente a 10 mg a 250 mg de aprepitant; fosaprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad, por forma unitaria, equivalente a 10 mg a 250 mg de aprepitant; rolapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad, por forma unitaria, equivalente a 15 mg a 270 mg de rolapitant; netupitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad, por forma unitaria, equivalente a 300 mg a 600 mg de netupitant; y netupitant-3 00/palonosetrón-0. 5.

20 Ventajosamente, dicho antagonista de NK1 es aprepitant, en una cantidad por forma unitaria de 10 mg a 250 mg; fosaprepitant meglumina, en una cantidad por forma unitaria equivalente a de 10 mg a 250 mg de aprepitant; o rolapitant, en una cantidad por forma unitaria de 15 mg a 270 mg o de 30 mg a 270 mg.

25 Como se expuso anteriormente, mediante el uso de un antagonista de NK1 en combinación con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es posible tratar a un paciente que padece de MDD mediante el mantenimiento de una dosis diaria efectiva de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con efectos adversos mínimos.

30 Por lo tanto, para asegurar una administración segura, segura y simultánea de dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol, la presente invención proporciona una combinación de dosis fija que consiste en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende una cantidad efectiva por forma unitaria de dicho antagonista de NK1 y una cantidad efectiva por forma unitaria de pramipexol, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico para su uso como se define en las reivindicaciones.

35 Estas combinaciones de dosis fija de antagonistas de NK1/pramipexol para su uso como se define en las reivindicaciones se describen en la sección "El cuarto aspecto de la invención" más abajo.

El Componente (b) pramipexol

40 Como se indica en las definiciones, el término "pramipexol" generalmente representa (S)-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydro- 1,3-benzotiazol-2-amina, como base libre (pramipexol) o como sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, que incluyen el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, sus dosis por forma unitaria y sus dosis diarias se expresan como equivalentes de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

45 Las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de pramipexol también se incluyen en la combinación para su uso como se define en la presente invención.

50 Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de dicho pramipexol incluyen sales de adición ácida con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares. El agente de solvatación es generalmente agua.

55 Entre pramipexol y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se prefiere el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, disponible comercialmente, pero la base de pramipexol puede usarse preferentemente para alguna circunstancia, por ejemplo, en sistemas terapéuticos transdérmicos. Las composiciones farmacéuticas estables que comprenden dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, descrito en los documentos núms. WO 2012/0140604 y WO 2008/122638; y las composiciones de liberación sostenida que comprenden dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, descritas en el documento núm. US 8,399,016, pueden ser útiles para su uso en combinación con un antagonista de NK1 para el tratamiento del MDD.

60 Como se establece en las definiciones, la dosis diaria efectiva de pramipexol es una dosis equivalente a al menos la dosis diaria aprobada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la PD. Dicha dosis diaria aprobada es de 0,375 mg a 4,5 mg. Sin embargo, se especifica en la presente que, de acuerdo con la presente invención, la combinación de un antagonista de NK1 con dicho pramipexol para su uso como se define en las reivindicaciones, permite la administración de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en dosis diarias tan altas

como las aprobadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson sin ningún efecto adverso, pero también permite la administración de dosis diarias de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato que son más altas y también mucho más altas que dichas dosis aprobadas. Por ejemplo, la dosis de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una dosis diaria equivalente de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis máxima recomendada para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (tales como los síntomas motores).

La dosis diaria efectiva de pramipexol también puede ser una dosis equivalente a al menos una dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usada para el tratamiento de los síntomas de la PD (tales como síntomas motores). Por ejemplo, la dosis diaria efectiva de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una dosis diaria equivalente a de 1,1 a 10 veces mayor que una dosis equivalente a al menos una dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis diaria efectiva, incluye pero no se limita a, una dosis equivalente a una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis equivalente a una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis equivalente a una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis equivalente a una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis equivalente a una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato usado para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

Para el tratamiento del MDD, en combinación con un antagonista de NK1 como se describe en la sección anterior "El Componente (a) antagonista de NK1", el pramipexol se formula en una composición farmacéutica que comprende dicho pramipexol en una cantidad equivalente a 0,125 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico. Dicha composición se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento a una dosis diaria de 0,375 mg a 45 mg en combinación con un antagonista de NK1 a una dosis diaria de 1 µg a 600 mg, normalmente de 1 mg a 600 mg.

En particular, en dicha combinación con un antagonista de NK1, el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato puede administrarse a un paciente, incluidos los pacientes pediátricos, que padecen de MDD, en una dosis diaria equivalente de 0,375 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de 5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg, normalmente de 0,375 mg a 21 mg, de más de 4,5 mg a 21 mg, de más de 6 mg a 21 mg, de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg, o de 15 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en dependencia de la tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1).

Para su administración a un paciente que padece de MDD, en combinación con un antagonista de NK1 como se describió anteriormente en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1", la 6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina se formula en una composición farmacéutica en una forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicha 6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

Para el uso de acuerdo con la presente invención, el pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad por forma unitaria equivalente a de 0,125 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

Para su uso en el tratamiento del MDD, en combinación con un antagonista de NK1, el pramipexol se formula en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol en una cantidad por forma de IR o ER (que incluye dosis bajas que se usarán durante el período de titulación) equivalente de 0,125 mg a 45 mg, ventajosamente de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

En particular, dicho Componente (b) de la composición farmacéutica comprende, como ingrediente activo, pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,125 mg a 22,5 mg, normalmente de 1,5 mg a 22,5 mg, de más de 3 mg a 22,5 mg, de 5 mg a 22,5 mg, de 6,5 mg a 22,5 mg, o de 7,5 mg a 22,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en una formulación de IR, o en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,375 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de 5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en una formulación de ER. Dichas cantidades por forma unitaria incluyen cantidades bajas para el uso de dichas formas unitarias durante el período de valoración.

Para proporcionar el tratamiento del MDD, con altas dosis de pramipexol, la invención proporciona una composición

farmacéutica para el uso de acuerdo con la invención en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 15 mg a 45 mg, de 15 mg a 30 mg, o de 15 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

Como se expuso anteriormente, un antagonista de NK1, en combinación con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar a un paciente que padece de MDD, al mantener una dosis diaria terapéuticamente efectiva de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con efectos adversos mínimos.

Para proporcionar la administración simultánea de dicho antagonista de NK1 y de dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, la invención también proporciona una combinación de dosis fija que comprende una composición farmacéutica en una forma unitaria de dosificación que comprende, como ingredientes activos, un antagonista de NK1; y pramipexol o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico para su uso como se reivindicó.

Las combinaciones de dosis fija de pramipexol y antagonista de NK1 se describirán en la sección "Composiciones farmacéuticas" más abajo.

Segundo aspecto de acuerdo con la invención

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona un antagonista de NK1 para su uso en combinación con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del MDD, en un paciente que necesita dicho tratamiento. En particular, este segundo aspecto de la presente invención proporciona

(a) un antagonista de NK1, en combinación con

(b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un nivel de dosis (en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato) que es de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis diaria máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (tales como los síntomas motores),

para su uso en el tratamiento de trastornos depresivos mayores, que incluyen el TDM, en un paciente.

Cualquiera de los antagonistas de NK1 descritos en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1" puede usarse, normalmente en una forma unitaria de dosificación, de acuerdo con este segundo aspecto de la invención.

En particular, este segundo aspecto de la presente invención proporciona un antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg, normalmente de 1 mg a 600 mg o de 1 mg a 300 mg, para su uso en combinación con una dosis diaria de dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye dosis bajas usadas en el período de valoración) equivalente a 0,375 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, para el tratamiento del MDD, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

Para el uso de acuerdo con este segundo aspecto de la presente invención, la dosis diaria de dicho antagonista de NK1 es al menos tan alta como la de la prevención o el tratamiento de la náusea y el vómito en pacientes que se someten a una operación quirúrgica o quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con los protocolos actuales para dicho tratamiento o prevención. Dicha dosis diaria variará de 1 µg a 600 mg, normalmente, de 1 mg a 600 mg o de 1 mg a 300 mg.

Para su uso en el tratamiento del MDD, de acuerdo con la presente invención, el antagonista de NK1, en la dosis diaria efectiva mencionada anteriormente, como se describe en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1", se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento en combinación con pramipexol en la dosis diaria efectiva mencionada anteriormente, como se describe en la sección "El Componente (b) pramipexol".

Normalmente, para su uso de acuerdo con este segundo aspecto, la invención proporciona dicho Componente (a) antagonista de NK1, en una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación con el Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, también en una composición farmacéutica, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para ser administrado a dicho paciente en una dosis diaria que es equivalente de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis diaria máxima de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato recomendada para el alivio de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (como tales síntomas motores).

Como otro uso de acuerdo con este segundo aspecto, la invención proporciona el Componente (a) antagonista de NK1, en una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK-1, en

mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para el uso del tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación con el Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, también en una composición farmacéutica, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para administrarse a dicho paciente en una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 1,1 veces a 10 veces mayor que una dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis diaria, incluye pero no se limita a, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

Dicha composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación comprende dicho Componente (a) antagonista de NK1, en una cantidad de 1 µg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, y es para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación con el Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en dosis, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de hasta 10 veces, de hasta 4,7 veces, o de 1,1 veces a 10 veces mayor que la dosis diaria aprobada para el alivio de los síntomas de PD (tales como síntomas motores).

Dicha composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación comprende dicho Componente (a) antagonista de NK1, en una cantidad de 1 µg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, y es para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente, en combinación con el Componente (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en dosis, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de 1,1 veces a 10 veces mayor que una dosis máxima tolerada de dosis de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo. Tal dosis, incluye pero no se limita a, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 1,1 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 1,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 2,5 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 3 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 4 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo, y una dosis diaria que es equivalente a una dosis de 6 a 10 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato para el tratamiento de la depresión cuando se administra solo.

De acuerdo con una realización, dicho antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg, es para usar en el tratamiento del MDD, en un paciente en combinación con un pramipexol, también en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende dicho pramipexol en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,125 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, a administrar a dicho paciente a una dosis diaria equivalente de 0,375 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

En particular, dicho antagonista de NK1 se selecciona del grupo que consiste en aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 10 mg a 250 de aprepitant; fos-aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 10 mg a 250 de aprepitant; rolapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 15 mg a 270 mg de rolapitant; netupitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 300 mg a 600 mg; y netupitant-300/palonosetrón-0,5.

Ventajosamente, dicho antagonista de NK1 es aprepitant, en una cantidad por forma unitaria de 10 mg a 250 mg; fosaprepitant meglumina, en una cantidad por forma unitaria equivalente a de 10 mg a 250 mg de aprepitant; o rolapitant, en una cantidad por forma unitaria de 15 mg a 270 mg o de 30 mg a 270 mg.

El pramipexol, en dicha combinación, puede formularse en una composición farmacéutica en forma de IR o ER, en una cantidad por forma unitaria como se describe en la sección "El Componente (b) pramipexol" y administrarse de

dos a tres veces por día en una formulación de IR o una vez al día en una formulación de ER, en las dosis diarias mencionadas anteriormente, en combinación con el antagonista de NK1.

Cuarto aspecto de acuerdo con la invención

Un cuarto aspecto de la presente invención abarca

- el uso de un antagonista de NK1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del MDD, como una combinación de dosis fija que consiste en o que comprende una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1, en una cantidad efectiva por forma unitaria, y, como otro ingrediente activo, pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva por forma unitaria, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico;

- el uso de un antagonista de NK1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del MDD, como una combinación de dosis fija que consiste en o que comprende esencialmente en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1, en una cantidad efectiva por forma unitaria, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico; y, una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva por forma unitaria, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico; - y

Para este uso, la invención proporciona un medicamento como una combinación de dosis fija que consiste en o que comprende una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende

(a) un antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg; y

(b) pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente de 0,125 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato,

en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

De acuerdo con esta realización del cuarto aspecto de la invención, cualquiera de los antagonistas de NK1 descritos en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1" puede usarse como Componente (a) de dicha composición farmacéutica, en una cantidad por forma unitaria como se describe en dicha sección, en una combinación de dosis fija con el Componente (b) pramipexol en una cantidad por forma unitaria como se describe anteriormente en la sección "El Componente (b) pramipexol", en mezcla con un vehículo o portador farmacéutico.

Para este uso, la invención proporciona un medicamento como una combinación de dosis fija que consiste en o que comprende

(a) una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende un antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico; y

(b) una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente de 0,125 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico;

para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

De acuerdo con esta realización, cualquiera de los antagonistas de NK1 descritos en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1" puede usarse en la composición farmacéutica (a), en una cantidad por forma unitaria como se describe en dicha sección, y el pramipexol como se describió anteriormente en la sección "El Componente (b) pramipexol" puede usarse en la composición farmacéutica (b) en una cantidad por forma unitaria como se describe en la misma.

De acuerdo con una realización, dicho Componente (a) antagonista de NK1 o antagonista de NK-1 en la composición farmacéutica (a) se selecciona del grupo que consiste en aprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 10 mg a 250 mg de aprepitant; fosaprepitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 10 mg a 250 mg de aprepitant; rolapitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 15 mg a 270 mg de rolapitant; y netupitant y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad, por forma unitaria, equivalente de 300 mg a 600 mg; y dicho Componente (b) pramipexol o pramipexol en la composición farmacéutica (b) está en una cantidad por forma unitaria equivalente a un intervalo seleccionado del grupo que consiste en 0,125 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg y de 15 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

En composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la invención descrita en la presente descripción, el antagonista de NK1 normalmente está en una forma unitaria de IR y dicho pramipexol puede estar en una forma unitaria de IR o, preferentemente, en una forma unitaria de ER. Dichas formas unitarias se describen en la sección "Las formulaciones" más abajo.

De acuerdo con una realización, dicha combinación de dosis fija comprende o consiste en una composición farmacéutica que comprende

(a) dicho antagonista de NK1, en una cantidad/forma unitaria de 1 µg a 600 mg; y

(b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,125 mg a 21 mg,

en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, y es para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo, que incluye el MDD, en un paciente.

De acuerdo con una realización, dicha combinación de dosis fija comprende o consiste en

(a) una composición farmacéutica que comprende dicho antagonista de NK1, en una cantidad/forma unitaria de 1 µg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico; y

(b) una composición farmacéutica que comprende pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,125 mg a 21 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico;

para su uso en el tratamiento del MDD, en un paciente

De acuerdo con esta realización, para dichos usos, en la combinación de dosis fija dicho antagonista de NK1, en una cantidad de 1 µg a 600 mg, normalmente de 1 mg a 600 mg, y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente de 0,125 mg a 21 mg, en particular de 0,125 mg a menos de 1,6 mg, de 1,6 mg a 21 mg, de más de 4,5 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, se mezclan y se formulan en una composición farmacéutica, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para administrarse al paciente que padece de MDD.

Las formulaciones

El antagonista de NK1 puede formularse en una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención, en donde dicho antagonista de NK1 está en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico. El pramipexol también puede formularse en una composición farmacéutica, en donde dicho pramipexol está en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

En las combinaciones anteriores, que incluyen las combinaciones de dosis fija, en el uso de la presente invención, la dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, por forma unitaria, es de 0,125 mg a 45 mg, en una formulación de IR o ER. Normalmente, es decir, en la mayoría de los pacientes que padecen MDD, para ser tratados con dicha combinación, dicha dosis variará de 0,125 mg a 21 mg, en particular de 0,125 mg a menos de 1,6 mg, ventajosamente de 1,6 mg a 21 mg, de 1,8 mg a 21 mg, de 2,4 mg a 21 mg, a 3 mg a 21 mg, más ventajosamente de más de 4,5 mg a 21 mg, preferentemente de más de 6 mg a 21 mg de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg o de 15 mg a 21 mg.

Se especifica por la presente que el pramipexol, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis por forma unitaria de IR equivalente de 0,125 mg a menos de 1,6 mg, en particular de 0,125 mg a 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato por forma unitaria, puede usarse posiblemente como dosis de valoración al comienzo del tratamiento de un paciente adulto o un paciente pediátrico, y que una dosis por forma unitaria de IR que es al menos superior (1,08 veces a 7 veces más alta) que la dosis máxima aprobada de 1,5 mg por forma unitaria de IR es necesaria para tratar la depresión en pacientes adultos. Por lo tanto, para poder administrar pramipexol a una dosis diaria de más de 4,5 mg/día a 21 mg/día, ventajosamente de 5 mg/día a 21 mg/día, preferentemente de más de 6 mg/día a 21 mg/día o de 15 mg a 21 mg, en combinación con un antagonista de NK1, se necesitan nuevas formulaciones de IR para tratar a un paciente que sufre de MDD.

En particular, la dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo por forma unitaria de IR, para el tratamiento del MDD, variará de una cantidad equivalente de 1,6 mg a 10,5 mg, de 1,8 a 10,5 mg, de 2,4 mg a 10,5 mg, de más de 3 mg a 10,5 mg, hasta de 7,5 mg a 10,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en dependencia de la seguridad y tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1).

La dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo por forma unitaria de ER, para el tratamiento del MDD, variará de una cantidad equivalente a más de 4,5 mg a 21 mg, ventajosamente de más de 6 mg a 21 mg, hasta de 15 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en dependencia de la seguridad y tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1).

Si el antagonista de NK1 es aprepitant, la dosis/forma unitaria variará de 10 mg a 250 mg.

Si el antagonista de NK1 es rolapitant, la dosis/forma unitaria, en combinación con pramipexol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las dosis/formas unitarias anteriores, variará de 30 mg a 270 mg.

Los pacientes que toleran dosis de pramipexol por forma unitaria de 21 mg a 45 mg, o incluso más altas, habrán superado en gran medida la fase de ajuste de dosis y su médico los seguirá regularmente.

Para su administración para el tratamiento del trastorno depresivo, que incluye el TDM, el antagonista de NK1 y pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se formulan cada uno en una composición farmacéutica en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

En las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la invención para la administración oral, subcutánea, intravenosa, transdérmica o tópica, los ingredientes activos se administran preferentemente en forma de unidades de dosificación, en mezcla con los portadores o vehículos farmacéuticos clásicos, como se expone anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas obtenidas se administran simultáneamente o secuencialmente a un paciente que padece MDD.

Dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden formularse juntos en una combinación de dosis fija que consiste en una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la invención que comprende dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho antagonista de NK1, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

La dosificación, es decir, la cantidad de ingrediente activo en una sola dosis (cantidad por forma unitaria) que se administrará al paciente, puede variar ampliamente en dependencia de la edad, el peso y el estado de salud del paciente.

Esta dosis incluye la administración de una dosis de antagonista de NK1 de 1 µg a 600 mg, normalmente de 1 mg a 600 mg o de 1 mg a 300 mg, de acuerdo con la potencia de dicho antagonista de NK1 y la edad del paciente

En general, la dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es en una cantidad por forma unitaria de IR, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de 0,125 mg a 22,5 mg, de más de 1,5 mg a 22,5 mg, de 3 mg a 22,5 mg, de 5 mg a 22,5 mg, de 6,5 mg a 22,5 mg o de 7,5 mg a 22,5 mg, en dependencia de la seguridad y tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1) e incluyen las dosis por forma unitaria de IR a usar en el período de titulación.

En general, la dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por forma unitaria de ER, es un intervalo de cantidad, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de 0,125 mg a 45 mg, de más de 4,5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de 10 mg a 45 mg, de 13 mg a 45 mg o de 15 mg a 45 mg, en dependencia de la seguridad y tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1).

Normalmente, la dosis de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo por forma unitaria de IR estará en un intervalo de cantidad, en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de 0,125 mg a 10,5 mg, de 1,6 mg a 10,5 mg, de 3 mg a 10,5 mg, de 5 mg a 10,5 mg, de 6,5 mg a 10,5 mg o de 7,5 mg a 10,5 mg en dependencia de la seguridad y tolerabilidad (en combinación con el antagonista de NK1).

La dosis por forma unitaria de pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de ER, que incluye composiciones de liberación lenta y sistemas terapéuticos transdérmicos tales como parches transdérmicos, estará normalmente en un intervalo que es equivalente a de 0,375 mg a 21 mg, de más de 4,5 mg a 21 mg, de más de 6 mg a 21 mg, de 10 mg a 21 mg, de 13 mg a 21 mg o de 15 g a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en dependencia de la tolerabilidad (en combinación con dicho antagonista de NK1).

Como se expuso anteriormente, las dosis/formas unitarias de pramipexol incluyen dosis bajas que pueden usarse especialmente en el caso de la titulación de la dosis diaria de pramipexol o en el caso menos frecuente de uso en el tratamiento de pacientes pediátricos deprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la invención están formuladas en forma unitaria con los excipientes clásicos adecuados para diferentes vías de administración, como se describió anteriormente. Dichas formas unitarias se fabrican de acuerdo con tecnologías convencionales que permiten, por ejemplo, la formulación del

antagonista de NK1 en una forma de IR y del dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en forma de ER en la misma forma unitaria. Son particularmente ventajosas las formulaciones en forma de comprimidos, comprimidos de múltiples ranuras, comprimidos de múltiples capas, comprimidos recubiertos, comprimidos orales desintegrantes, comprimidos de liberación prolongada, cápsulas duras o blandas, cápsulas multicompartimentales, cápsulas de liberación prolongada, parches para la administración transdérmica, soluciones orales líquidas, jarabes o suspensiones en una forma unitaria predeterminada, y viales para la administración intravenosa o subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la invención pueden formularse en formas unitarias orales tales como comprimidos o cápsulas de gelatina, en donde el pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o el antagonista de NK1 o ambos ingredientes activos están en mezcla con un portador o vehículo que puede incluir un diluyente, tal como celulosa, dextrosa, lactosa, manitol, sorbitol o sacarosa; un lubricante, tal como, ácido, estearato de magnesio o calcio, polietilenglicol, sílice o talco; y si es necesario, un aglutinante tal como silicato de aluminio y magnesio, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o polivinilpirrolidona.

Dichas formas orales pueden ser comprimidos recubiertos con sacarosa o con diversos polímeros; o, alternativamente, los comprimidos pueden fabricarse mediante el uso de portadores tales como polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa; u otros materiales apropiados, para tener una actividad prolongada o retardada mediante la liberación progresiva de una cantidad predeterminada de pramipexol (o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o de antagonista de NK1, o de ambos ingredientes activos. Las formulaciones orales también pueden estar en forma de cápsulas que permiten la liberación prolongada del pramipexol (o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o del antagonista de NK1, o de ambos ingredientes activos.

Como se mencionó anteriormente, dichas formas unitarias orales también pueden ser comprimidos o cápsulas en donde uno de los ingredientes activos está en una formulación de IR y el otro está en una formulación de ER. Por ejemplo, dicha forma unitaria comprende aprepitant o rolapitant en una formulación de IR y dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en una formulación de ER, cada uno en la cantidad por forma unitaria como se describió anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la invención también pueden formularse en TTS, tal como una formulación de parche en donde el ingrediente activo o la mezcla de los ingredientes activos puede comprender adyuvantes tales como D-sorbitol, gelatina, caolín, metilparabeno, polisorbato 80, propilenglicol, propilparabeno, povidona, carboximetilcelulosa de sodio, poliácido de sodio, ácido tartárico, dióxido de titanio y agua purificada. Una formulación de parche también puede contener un potenciador de la permeabilidad de la piel tal como ésteres de lactato (por ejemplo, lauril lactato), triacetina o dietilenglicol monoetil éter.

En consecuencia, por ejemplo, el pramipexol, preferentemente como base libre, puede formularse en un TTS, suministrando transdérmicamente una dosis efectiva de pramipexol, como se describe en la sección "El Componente (b) pramipexol", normalmente durante todo el día; y, preferentemente, con un antagonista de NK1 como se describe a continuación, r,

- aprepitant puede formularse en una forma de IR oral,
- fosaprepitant meglumina puede formularse en un vial para inyección, y
- rolapitant puede formularse en una forma unitaria de IR oral,

cada uno a una dosis por forma unitaria como se describe en la sección "El Componente (a) antagonista de NK1". En el caso de pacientes pediátricos u obesos, la dosis diaria del antagonista de NK1 puede decidirse sobre la base del peso corporal. Por lo tanto, por ejemplo, el aprepitant puede administrarse a una dosis diaria de 0,67 a 2 mg/kg.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Se realizó un estudio de fase I en sujetos que recibieron una dosis oral única de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato ("pramipexol") con o sin una dosis oral única de aprepitant. El estudio fue un estudio unicéntrico, con enmascaramiento simple.

El objetivo del estudio fue demostrar que el aprepitant podría atenuar de manera segura los efectos secundarios gastrointestinales del pramipexol administrado en dosis equivalentes o superiores a las aprobadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o demostradas en ensayos clínicos como efectivas en el tratamiento de la depresión.

Para inscribirse en el estudio, los participantes deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión/exclusión claves:

Criterios de inclusión clave

1. Se incluyó a sujetos de sexo masculino y femenino de 20-45 años de edad.

2. Las mujeres en edad fértil deben aceptar abstenerse o utilizar dos de las siguientes formas de anticoncepción médicamente aceptables desde el Período de Selección hasta 14 días después de la Visita de Salida del estudio: condón con gel espermicida, diafragma o capuchón cervical con gel espermicida o dispositivo intrauterino (DIU). Una mujer cuya pareja masculina que se ha sometido a una vasectomía debe aceptar usar una forma adicional de anticonceptivo médicamente aceptable. Los sujetos deben aceptar usar los métodos anticonceptivos mencionados durante 14 días después de la última visita como precaución de seguridad.

3. Las mujeres que no están en edad fértil, definidas como quirúrgicamente estériles (estado poshisterectomía, ooforectomía bilateral o ligadura tubárica bilateral) o posmenopáusicas durante al menos 12 meses, no requieren anticonceptivos durante el estudio. El motivo debe documentarse en los documentos originales.

4. Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben aceptar el uso de un método anticonceptivo altamente efectivo y médicamente aceptable desde el Período de Selección hasta 14 días después de la Visita de Salida del estudio. Los hombres con parejas en edad fértil que sean quirúrgicamente estériles (estado posterior a la vasectomía) deben aceptar el uso de condones con espermicida durante el mismo período de tiempo. Los sujetos masculinos deben aceptar usar los métodos anticonceptivos mencionados anteriormente durante 14 días después de la última visita como precaución de seguridad.

5. Los sujetos deben estar en buen estado de salud de acuerdo con lo determinado por su historial médico, que incluye el historial psiquiátrico personal y familiar y los resultados de la exploración física, electrocardiograma (ECG), constantes vitales y pruebas analíticas. Un sujeto con una anomalía médica puede incluirse solo si el investigador o el designado considera que la anomalía no introducirá un riesgo adicional significativo para la salud del sujeto o no interferirá con los objetivos del estudio.

6. Los sujetos deben ser capaces de comunicar de forma clara y fiable los cambios en su afección médica.

7. Sujetos con un índice de masa corporal (BMI) entre 19,0 y 32,0 kg/m² (ambos inclusive).

8. Sujetos capaces de tragar múltiples píldoras o cápsulas simultáneamente.

9. Los sujetos deben haber firmado un formulario de consentimiento informado que indica que comprenden el propósito y los procedimientos necesarios para el estudio y que están dispuestos a participar en el estudio y cumplir con los procedimientos y restricciones del estudio.

Criterios de exclusión claves:

Los criterios para la exclusión de un sujeto de la inscripción en el estudio fueron los siguientes:

1. Cualquier enfermedad aguda o crónica clínicamente relevante que pueda interferir con la seguridad de los sujetos durante el ensayo, exponerlos a un riesgo indebido o interferir con los objetivos del estudio.

2. Historial o presencia de enfermedad gastrointestinal, hepática o renal u otra afección conocida por interferir en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos del estudio.

3. Historial de abuso de sustancias, adicción conocida a las drogas o prueba positiva de consumo de drogas o alcohol.

4. Historial de alergia a medicamentos u otra alergia significativa.

5. Hipersensibilidad conocida al pramipexol, o a ondansetrón o antagonistas similares del receptor de la serotonina, o al aprepitant o antagonistas similares del receptor de la Sustancia P/NK1.

6. Antecedentes de y/o prolongación actual del intervalo QT, síndrome de QT largo congénito, anomalías electrolíticas (por ejemplo, hipocaliemia o hipomagnesemia), insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias u otros productos medicinales que conducen a la prolongación del QT o bloqueo AV de 1er grado en la selección, día -1 o antes de la dosis, QTcF $\geq$ 450 para hombres y QTcF $\geq$ 470 para mujeres.

7. Tratamiento con medicamentos de acción central o antieméticos, dentro de 1 mes anterior a la entrada en el estudio.

8. Usuarios de tabaco o nicotina (excepto sujetos que dejaron de usar tabaco o nicotina 1 año o más antes de la inscripción en el estudio).

9. Consumo diario excesivo de bebidas que contienen xantinas (es decir > 500 mg/día de cafeína).
 10. Sujetos que no estén dispuestos a reducir el ejercicio físico intensivo prolongado durante la realización del estudio (desde la visita de Selección hasta la última dosis del fármaco del estudio).
 11. Resultado positivo de la prueba para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo de la hepatitis C.
 12. Resultado positivo en la prueba de serología del VIH 1 o 2.
 13. Es probable que necesite cualquier tratamiento médico o dental durante el período del estudio.
 14. Uso de cualquier medicamento de venta con o sin receta dentro de los 14 días anteriores al ingreso el Día-1. Además, cualquier medicamento con efectos centrales está prohibido por un período equivalente a 5 veces la vida media del medicamento antes de la admisión (Día -1), si este período es superior a 14 días.
 15. Sujeto poco probable que coopere durante el estudio y/o sea cuestionablemente cumplidor en opinión del investigador.
 16. Sujetos que no puedan ser contactados en caso de emergencia.
 17. Ingestión de un fármaco en investigación dentro de los 30 días anteriores a la entrada en el estudio.
 18. Mostrar evidencia de ideación suicida dentro de los últimos 6 meses de acuerdo con la C-SSRS (escala de calificación de la gravedad de ideación suicida de Columbia) en la evaluación de selección.
- Después de la inscripción en el estudio, los participantes recibieron dosis orales únicas crecientes de pramipexol administradas una vez al día por la mañana (Período 1 del estudio). La dosis inicial de pramipexol fue de 0,5 mg y la dosis se aumentó diariamente en incrementos de 0,5 mg. Una vez que un sujeto alcanzó su primera dosis intolerable (FID-1), se interrumpió el aumento gradual de la dosis hacia arriba. La primera dosis intolerable (FID) se definió como:
- Un (1) episodio de vómitos; o
 - Dos (2) episodios de arcadas, o
 - Un (1) episodio de náuseas graves (Grado 3; definido como náuseas que interfieren con las actividades de la vida diaria o ingesta calórica o de líquidos oral inadecuada; alimentación por sonda, nutrición parenteral total o indicación de hospitalización) que duran más de 1 hora, o
 - Tres (3) episodios consecutivos en cada calificación de 4 horas de náuseas moderadas (Grado 2; definido como sintomático subjetivamente, pero sin interferir con las actividades de la vida diaria), o
 - Un (1) episodio de diarrea moderada (Grado 2; definido como 4-6 deposiciones más que al inicio).
- Cuando un sujeto alcanzó la FID-1 con pramipexol solo, el sujeto se sometió a reposo farmacológico durante al menos 5 días, y después entró en el período 2 del estudio durante el cual el sujeto recibió dosis orales diarias únicas de pramipexol que comenzaron en 0,5 mg y se titularon hacia arriba en incrementos de 0,5 mg, junto con aprepitant oral (80 mg) hasta que los sujetos alcanzaron nuevamente una dosis intolerable definida como arriba. La FID en pramipexol oral más aprepitant oral se denomina FID-2.
- Si un sujeto alcanzó la FID-2 durante el Período 2 a la misma o menor dosis que la FID-1, y siempre que el investigador considerara que no había problemas de seguridad y el sujeto dio su consentimiento, el sujeto recibió la misma dosis de pramipexol que la dosis FID-2 junto con una dosis más alta de aprepitant oral (120 mg) al día siguiente y el protocolo especificó que dicho sujeto debería continuar con el resto de la titulación de la dosis con la dosis más alta de aprepitant oral (120 mg) hasta que alcanzara la dosis intolerable (FID2+). Todas las demás disposiciones del protocolo permanecieron sin cambios. Las evaluaciones fueron las mismas que aquellas previstas para el día del aumento gradual de la dosis.
- En cada día del estudio, los sujetos se siguieron durante hasta 8 horas después de la administración del fármaco para los EA, signos vitales, ECG. Además, se tomó un panel de laboratorio en la selección y al final del estudio.

Cuatro sujetos se inscribieron en el estudio. La siguiente Tabla 1 resume las características demográficas de los sujetos.

Tabla 1. Características Demográficas de los Sujetos Inscritos en el Estudio

ID del Sujeto	Género	Edad (años)	Peso Inicial (kg)
---------------	--------	-------------	-------------------

1001 (019)	Mujer	40	76,4 kg
1006 (001)	Hombre	41	99,1 kg
1007 (004)	Hombre	38	64,9 kg
1008 (008)	Hombre	39	81,8 kg

Todos los sujetos alcanzaron la FID-1 (pramipexol solo) durante el estudio. La toxicidad limitante de la dosis fueron eventos adversos gastrointestinales en los 4 sujetos. Durante el período 2 del estudio, los 4 sujetos toleraron la dosis máxima de pramipexol permitida por el protocolo de 6 mg y, por lo tanto, ninguno de ellos alcanzó la FID-2 (pramipexol con aprepitant). En otras palabras, la administración concomitante de aprepitant con pramipexol evitó la aparición de eventos adversos gastrointestinales limitantes de la dosis asociados con dosis altas de pramipexol. La Tabla 2 enumera para cada sujeto los valores de la FID-1 (con pramipexol solamente) y la FID-2 (con pramipexol + aprepitant).

Tabla 2. Listado de valores de primeras dosis intolerables (FID)

ID del Sujeto	FID-1 (Pramipexol solamente)	Evento Adverso Limitante de la Dosis de FID-1	FID-2 Pramipexol + Aprepitant
1001	2,5 mg	Problemas GI	> 6,0 mg
1006	0,5 mg	Náuseas moderadas	> 6,0 mg
1007	4,5 mg	Náuseas graves	> 6,0 mg
1008	1,5 mg	Vómitos	> 6,0 mg

Como se muestra en la siguiente Tabla 3, la Dosis Máxima Tolerada (MTD) durante el Período 2 fue mayor que la MTD durante el Período 1 en todos los sujetos, y en 3 sujetos la MTD-2 aumentó en más de 3 veces.

Tabla 3. Listado de Dosis Máximas Toleradas (MDT)

ID del Sujeto	MTD-1 (pramipexol solo)	Dosis máxima tolerada de pramipexol + aprepitant	MTD2/MTD1
1001	2,0 mg	≥ 6,0 mg	≥ 3,0
1006	NA (no tolerado a 0,5 mg)	≥ 6,0 mg	≥ 12,0
1007	4,0 mg	≥ 6,0 mg	≥ 1,5
1008	1,0 mg	≥ 6,0 mg	≥ 6,0
MTD: Dosis máxima tolerada			

En conjunto, los resultados mostraron que la coadministración de aprepitant con pramipexol atenuó los efectos adversos gastrointestinales limitantes de la dosis informados con pramipexol solo, lo que demuestra así que un antagonista de NK1 permite la administración a un ser humano de pramipexol en dosis de cualquier otra manera no toleradas cuando se administra el pramipexol solo.

En conclusión, la coadministración de aprepitant con pramipexol inhibió la aparición de EA gastrointestinales asociados con pramipexol administrado solo, lo que permite así aumentar las dosis de pramipexol de manera segura y tolerable en más de 2 veces, lo que permite de esta manera una eficacia mucho mayor del mismo fármaco. En particular, estos resultados muestran que la acción protectora de un antagonista de NK1 permite el tratamiento seguro de un humano con pramipexol no solo dentro del intervalo de dosis aprobado del pramipexol sino también a dosis que son más altas que su dosis máxima recomendada, así como también a dosis que son más altas que una dosis máxima tolerada de pramipexol cuando se administra solo.

Referencias

- Barone y otros, 2010: Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet Neurol.* Junio de 2010;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 7 de mayo de 2010.
- Corrigan y otros, 2000: Corrigan MH, DenahanAQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL; Corrigan MH, DenahanAQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans D; "Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression"; *Depress Anxiety.* 2000;11(2):58-65.
- Cusin y otros, 2013: Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ, Perlis RH. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* Julio de 2013;74 (7).
- Dell'Osso y otros, 2013: Dell'Osso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *IntClinPsychopharmacol.* Noviembre de

2013;28(6):297-304.

- de Souza y otros, 2013: de Souza RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Machado-Vieira R. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13, 616-635.

- Fawcett y otros, 2016: Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, DuNK1lee L, Romo P, Yarns BC, Escalona R. Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive Episodes in Unipolar and Bipolar Depression. *Am J Psychiatry*. 1 de febrero de 2016;173(2):107-11.

- Goldberg y otros, 2004: Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*. Marzo de 2004;161(3):564-6.

- Hori y otros, 2012: Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:372474.

- Kleeblatt y otros, 2007: Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 16 de marzo de 2017. pii: S0924-977X(17)30185-2.

- Piercey, 1998: Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist, useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:141-151.

- Poon y otros, 2013: Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):592-604.

- Schneider CS y Mierau J, 1987: Schneider CS, Mierau J "Dopamine autoreceptor agonists: resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobencotiazol y un análogo de aminotiazol de apomorfina". *J. Med Chem*. Marzo de 1987;30(3):494-8.

- Sienaert y otros, 2013: Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment

resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord*. Febrero de 2013;15(1):61-9

- Tondo y otros, 2014: Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Options for pharmacological treatment of refractory bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep*. Febrero de 2014;16(2):431.

- Willner y otros, 1994: Willner P, Lappas S, Cheeta S, Muscat R. Reversal of stress induced anhedonia by the dopamine agonist, pramipexole. *Psychopharmacol* 1994; 115:454-462.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de NK1 para su uso en combinación con pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno depresivo mayor.
2. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administran en una dosis diaria efectiva.
3. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha dosis diaria efectiva del antagonista de NK1 en dicha combinación se administra a una dosis diaria de 1 µg a 600 mg.
4. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque dicha dosis diaria efectiva de pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es equivalente a de 0,375 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.
5. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 en dicha combinación es aprepitant o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o rolapitant o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.
6. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 en dicha combinación es aprepitant o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.
7. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 en dicha combinación es aprepitant o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una dosis diaria efectiva de 10 mg a 250 mg, y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en una dosis diaria efectiva en un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de más de 4,5 mg a 45 mg, de 5 mg a 45 mg, de más de 6 mg a 45 mg, de más de 10 mg a 45 mg, o de 15 mg a 45 mg.
8. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación, se formulan cada uno en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, respectivamente, dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.
9. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, en dicha combinación, dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se coformulan en una combinación de dosis fija en una composición farmacéutica en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.
10. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación, se formulan cada uno en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, respectivamente,
 - dicho antagonista de NK1 en una cantidad por forma unitaria de 1 µg a 600 mg; y
 - dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad por unidad equivalente a de 0,125 mg a 45 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato,
 cada uno en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.
11. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, en dicha combinación, dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se coformulan en una combinación de dosis fija en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.
12. Una combinación farmacéutica que comprende como Componente (a) un antagonista de NK1, en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 mg a 600 mg, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico; y como Componente (b) pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación que comprende, como ingrediente activo, dicho pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente a de 0,125 mg a 21 mg de

dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, para su uso en el tratamiento de un trastorno depresivo mayor.

5 13. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una cantidad por forma unitaria equivalente a de más de 4,5 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

10 14. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque es una combinación de dosis fija que consiste en una composición farmacéutica que comprende

(a) dicho antagonista de NK1, en una cantidad por forma unitaria de 1 mg a 600 mg; y

15 (b) pramipexol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad por forma unitaria equivalente a de 0,125 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato,

en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico.

20 15. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque, en dicha composición farmacéutica, dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una cantidad por forma unitaria equivalente a de más de 4,5 mg a 21 mg o de más de 6 mg a 21 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

25 16. El antagonista de NK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicho antagonista de NK1 y dicho pramipexol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación, cada uno en una cantidad efectiva por forma unitaria, se empaquetan en un kit que comprende dicho antagonista de NK1, en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, en un contenedor; y dicho pramipexol en mezcla con un portador o vehículo farmacéutico, en otro contenedor separado.