



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 794**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02758431 .7**  
86 Fecha de presentación : **03.08.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1418908**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Compuestos para la supresión y/o alivio de la anhedonia.**

30 Prioridad: **10.08.2001 DE 101 38 275**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2008**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Lehr, Erich;**  
**Mierau, Joachim y**  
**Pieper, Michael, Paul**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 292 794 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

Compuestos para la supresión y/o alivio de la anhedonia.

5 La invención se refiere al empleo de agonistas de la dopamina para la obtención de un medicamento para suprimir o aliviar la anhedonia, mediante la supresión de enfermedades dependientes.

### Antecedentes de la invención

10 El concepto de anhedonia se emplea en el estado actual de la especialidad para la denominación de una serie de estados sintomáticos. Así por ejemplo, anhedonia designa por ejemplo la pérdida de la alegría de vivir así como la incapacidad de sentir alegría por las sensaciones o excitaciones, que normalmente procuran placer. La anhedonia se divide eventualmente en anhedonia social (por ejemplo la pérdida de la alegría de estar junto con los amigos), y la anhedonia psíquica (por ejemplo la pérdida de la alegría en la observación de la belleza de la Naturaleza). Como  
15 síntoma, la anhedonia se encuentra en los cuadros clínicos psiquiátricos como la depresión mayor, la esquizofrenia, así como las enfermedades dependientes. Eventualmente se encuentra la anhedonia también como consecuencia de graves cargas y situaciones límite.

### Descripción de la invención

20 Sorprendentemente se descubrió que ciertos agonistas de la dopamina, que suprimían enfermedades dependientes con dosis terapéuticamente efectivas, podían llegar a emplearse convenientemente para la supresión y/o alivio de la anhedonia.

25 En consecuencia, la presente invención se dirige al empleo de los agonistas de la dopamina para la obtención de un medicamento para la supresión y/o alivio de la anhedonia mediante la supresión de enfermedades dependientes.

30 Con el nombre de enfermedades dependientes se comprenden en el marco de la presente invención, aquellas enfermedades o trastornos del estado de la salud, los cuales se derivan de la dependencia física y/o psíquica de un individuo, por ejemplo de medicamentos y/o drogas.

35 La dependencia a los medicamentos puede por ejemplo, dar por resultado la toma regular de sustancias activas, como por ejemplo opiáceos. La dependencia a las drogas puede dar por resultado por ejemplo, la toma regular de heroína, cocaína, marihuana y similares. Con el nombre de dependencia a las drogas se entiende además, en el marco de la presente invención, la dependencia física y/o psíquica al alcohol, cafeína o nicotina mediante el consumo regular de bebidas que contienen alcohol o cafeína y artículos de tabaco.

40 Con el nombre de dependencia en el sentido de la presente invención, se entienden también dependencias generales no condicionadas por la sustancia, como por ejemplo pueden observarse en la pasión por comer o por jugar.

45 La supresión de elementos liberadores habituales, gratificantes, conduce por regla general a una serie de reacciones patológicas psicofisiológicas. En el estado actual de la técnica se conocen preparaciones terapéuticas con las cuales se ensaya efectuar la substitución del causante original de la manía por otras sustancias menos perjudiciales. Estas deben suavizar la supresión, sin favorecer ellas mismas la dependencia. Se considera como dirigido al objetivo el analizar exactamente la sintomática de la dependencia y eliminarla a continuación adecuadamente. Esto significa en primer lugar que el organismo recibe solamente un tratamiento de la sintomatología, mediante la liberación de la obligación de ingerir repetidamente nuevas tomas de los agentes causantes de la manía, pero el tiempo necesario para una autocuración a largo plazo.

50 Con la supresión aparecen ante todo estados de excitación y de inquietud así como una marcada anhedonia. Cuando se ensayaron las primeras composiciones terapéuticas con las correspondientes composiciones preclínicas, ya se ensayaron composiciones terapéuticas, no pudiéndose tratar la anhedonia terapéuticamente de forma adecuada por falta de modelos preclínicos adecuados. Aquí entra en juego la presente invención: En una prueba recién desarrollada se ha podido provocar preclínicamente por primera vez anhedonia en animales, con seguridad, y sorprendentemente se  
55 ha visto que las sustancias en cuestión actuaban justamente en este modelo. Estas sustancias eliminan los síntomas de anhedonia con una convincente reproducibilidad con un inhabitualmente pequeño margen de dosis. Hasta aquí no pudo comprobarse un tal efecto convincente con ninguna otra sustancia.

60 Agonistas de la dopamina preferidos que pueden emplearse en el marco de la presente invención pueden escogerse del grupo formado por Pramipexol, Talipexol, Ropinirol, Apomorphin, Lisurid, Tergurid, Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin, Ropinirol, (-) Quinpirol y (+)-7-OH-DPAT, eventualmente en forma de sus enantiómeros, eventualmente en forma de sus sales de adición ácida farmacológicamente compatibles así como eventualmente en forma de hidratos y solvatos.

65 Agonistas de la dopamina particularmente preferidos en el marco de la aplicación según la invención, pueden escogerse entre el grupo compuesto por Pramipexol, Talipexol, y Ropinirol, eventualmente en forma de sus enantiómeros, eventualmente en forma de sus sales de adición ácida farmacológicamente compatibles, así como eventualmente en forma de hidratos y solvatos.

## ES 2 292 794 T3

De importancia sobresaliente en el marco de la aplicación según la invención, son los agonistas de la dopamina escogidos entre el Pramipexol y el Talipexol, eventualmente en forma de sus enantiómeros, eventualmente en forma de sus sales de adición ácida farmacológicamente compatibles así como eventualmente en forma de hidratos y solvatos.

5 Una referencia sobre uno de los agonistas de la dopamina antes citados abarca la referencia sobre los enantiómeros eventualmente existentes del correspondiente compuesto. Por ejemplo, comprende una referencia sobre el Pramipexol la referencia sobre el (+)-enantiómero así como sobre el (-)-enantiómero. En el marco de la presente invención corresponde una importancia particular en cualquier caso al (-)-enantiómero.

10 Los agonistas de la dopamina utilizables según la invención pueden emplearse eventualmente en forma de sus sales de adición ácida farmacológicamente compatibles así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos. Con la denominación de sales de adición ácida farmacológicamente compatibles de los agonistas de la dopamina están incluidas y son particularmente preferidas según la invención las sales escogidas entre las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico,  
15 ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico en donde las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido acético son particularmente preferidas. A este respecto, corresponde una especial importancia a las sales del ácido clorhídrico.

20 En el caso del Pramipexol utilizable con particular preferencia según la invención, son igualmente preferidos para la aplicación, los hidrocloruros, de los cuales corresponde al dihidrocloruro de Pramipexol una particular importancia. De los hidratos del Pramipexol es particularmente importante el dihidrocloruro de Pramipexol monohidrato.

25 Los agonistas de la dopamina utilizables según la invención, pueden eventualmente emplearse en combinación con otras sustancias activas. Socios preferidos de combinación son los compuestos escogidos entre diferentes clases de antidepresivos, ansiolíticos y sedativos. Debido a los efectos sinérgicos de la acción propuesta puede disminuirse, en el caso del empleo de combinaciones que contienen junto a los agonistas de la dopamina otra de las sustancias activas antes citadas, la dosificación de los componentes individuales.

30 La dosificación de los agonistas de la dopamina depende por un lado en gran manera, de la intensidad de la sintomática a tratar con la terapia, así como por otro lado, de la elección de la sustancia activa. Por ejemplo, y sin pretender limitar el objetivo de la presente invención, pueden citarse en este punto posibles dosificaciones, en particular para el compuesto Pramipexol, particularmente preferido según la invención. Este puede aplicarse diariamente en dosificaciones desde aproximadamente 0,05 hasta 3 mg, de preferencia, desde aproximadamente 0,1 hasta 1,5 mg. Estas dosificaciones están referidas sobre Pramipexol en forma de base libre. Referido de preferencia al empleo de  
35 la forma de sal dihidrocloruro de Pramipexol-monohidrato, las dosificaciones anteriormente citadas corresponden aproximadamente desde 0,07 hasta 4,26 mg, de preferencia desde 0,14 hasta 2,13 mg de dihidrocloruro de Pramipexol-monohidrato por día.

40 A continuación se expone un posible ejemplo, solamente para aclarar y comprender la manera de proceder para la dosificación (referido al Pramipexol en forma de base libre): titración individual de la dosis a distancias semanales según la acción y compatibilidad.

1ª semana: 3 veces al día 1 comprimido con un contenido de 0,088 mg de Pramipexol;

45 2ª semana: 3 veces al día 1 comprimido con un contenido de 0,18 mg de Pramipexol;

3ª semana y siguientes: 3 veces al día 1/2 comprimido con un contenido de 0,7 mg de Pramipexol.

50 Los agonistas de la dopamina en el marco de la aplicación según la invención, pueden administrarse por vía oral, transdérmica, intrarraquídea, inhalativa, nasal o parenteral. Formas adecuadas de empleo son por ejemplo comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones, polvos dispersables o emplastos. Con referencia a posibles versiones de una forma de aplicación transdérmica aplicable según la invención, nos remitimos en este punto en particular con referencia al Pramipexol al ejemplo de versión según la patente US 5112842, la cual se incorpora explícitamente a la presente como referencia. Los comprimidos pueden obtenerse por ejemplo mediante mezclado  
55 de la o de las sustancia(s) activa(s) con excipientes ya conocidos, por ejemplo, agentes diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes como almidón o gelatina, agentes lubricantes como el estearato de magnesio o el talco, y/o medios para lograr el efecto de liberación retardada, como la carboximetilcelulosa, acetatftalato de celulosa o polivinilacetato. Los comprimidos pueden estar formados de varias capas.

60 A continuación se detallan algunos ejemplos para preparaciones farmacéuticas utilizables según la invención. Estos sirven solamente de ejemplos para la aclaración de la descripción.

65

## ES 2 292 794 T3

### Comprimidos 1:

	Componentes:	mg
5	<hr/>	
10	Dihidrocloruro de Pramipexol-monohidrato	1,00
	Manitol	121,50
15	Almidón de maíz	79,85
	Dióxido de silicio de alta dispersión, anhidro	2,30
20	Polividona K25	2,35
	Estearato de magnesio	3,00
25	<b>Total</b>	<b>210,00</b>

### Comprimidos 2:

	Componentes:	mg
30	<hr/>	
35	Pramipexol	0,5
40	Manitol	122,0
	Almidón de maíz, seco	61,8
45	Almidón de maíz	18,0
	Dióxido de silicio de alta dispersión, anhidro	2,4
50	Polividona K25	2,3
	Estearato de magnesio	3,0
55	<b>Total</b>	<b>210,0</b>

55

60

65

## ES 2 292 794 T3

### Comprimido 3:

	Componentes:	mg
5	<hr/>	
	Pramipexol	0,25
10	Manitol	61,00
	Almidón de maíz	39,90
15	Dióxido de silicio de alta dispersión, anhidro	1,20
	Polividona K25	1,15
20	Estearato de magnesio	1,5
	<hr/>	
	Total	105,00

### 25 Comprimido 4:

	Componentes:	mg
30	<hr/>	
	Pramipexol	0,125
35	Manitol	49,455
	Almidón de maíz seco	25,010
40	Almidón de maíz	7,300
	Dióxido de silicio de alta dispersión, anhidro	0,940
45	Polividona K25	0,940
	Estearato de magnesio	1,230
	<hr/>	
50	Total	85,000

### Solución para inyección:

55	Dihidrocloruro de Pramipexol-monohidrato	0,3 mg
	Cloruro de sodio	0,8 mg
60	Cloruro de benzalconio	0,01 mg
	Agua para inyecciones hasta 100 ml	

65

**REIVINDICACIONES**

5 1. Empleo de agonistas de la dopamina para la preparación de un medicamento para la supresión y/o alivio de la anhedonia mediante la supresión de enfermedades dependientes.

10 2. Empleo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la enfermedad dependiente se escoge entre la dependencia a los medicamentos, dependencia a las drogas, dependencia al alcohol, dependencia a la cafeína o dependencia a la nicotina.

10 3. Empleo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la enfermedad dependiente se escoge entre la pasión por la comida y la pasión por el juego.

15 4. Empleo según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizado** porque se emplean uno o varios, de preferencia un agonista de la dopamina, escogido del grupo formado por Pramipexol, Talipexol, Ropinirol, Apomorphin, Lisurid, Tergurid, Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin, (-)Quinpirol y (+)-7-OH-DPAT eventualmente en forma de sus enantiómeros, eventualmente en forma de las sales de adición ácida farmacéuticamente compatibles así como eventualmente en forma de los hidratos y solvatos.

20 5. Empleo según la reivindicación 3, en donde el agonista de la dopamina se escoge del grupo formado por Pramipexol, Talipexol y Ropinirol, eventualmente en forma de sus enantiómeros, eventualmente en forma de las sales de adición ácida farmacéuticamente compatibles así como eventualmente en forma de los hidratos y solvatos.

25 6. Empleo según una reivindicación de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agonista de la dopamina es el Pramipexol, eventualmente en forma de sus enantiómeros (+) ó (-), eventualmente en forma de las sales de adición ácida farmacéuticamente compatibles así como eventualmente en forma de los hidratos y solvatos.

30

35

40

45

50

55

60

65