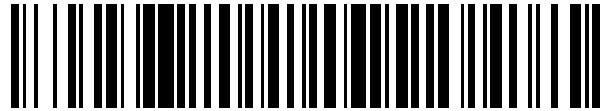


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 120**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/465** (2006.01)

**A61K 31/4706** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.1999 E 08019914 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2018874**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para la prevención y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que comprenden un agonista nicotínico y un inhibidor de acetilcolinesterasa**

30 Prioridad:

**07.08.1998 US 130498**

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

**29.10.2014**

73 Titular/es:

**TARGACEPT, INC. (100.0%)  
100 North Main Street, Suite 1510  
Winston-Salem, NC 27101, US**

72 Inventor/es:

**BENCHERIF, MAROUANE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 515 120 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 farmacéuticas para la prevención y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que comprenden un agonista nicotínico y un inhibidor de acetilcolinesterasa

**Antecedentes de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y en particular a composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos que son capaces de afectar a los niveles de acetilcolina. Más en particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incorporan al menos un componente capaz de inhibir la acetilcolinesterasa y al menos un compuesto capaz de interactuar con (por ejemplo, activando) receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, al menos un agonista de subtipos específicos de receptores nicotínicos).
- 10 También se describen procedimientos para tratar una amplia diversidad de afecciones y trastornos y en particular afecciones y trastornos asociados con disfunción del sistema nervioso central y autónomo.

Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son un tipo de trastornos neurológicos. Los trastornos del SNC pueden inducirse por fármacos; pueden atribuirse a predisposición genética, infección o traumatismo, o pueden ser de etiología desconocida. Los trastornos del SNC comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y psicosis; e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos conductuales, trastornos cognitivos y trastornos cognitivo-afectivos. Hay varios trastornos del SNC cuya manifestaciones clínicas se han atribuido a la disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inadecuados de liberación de neurotransmisores, propiedades inadecuadas de receptores de neurotransmisores, y/o una inadecuada interacción entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a una deficiencia colinérgica, una deficiencia dopaminérgica, una deficiencia adrenérgica y/o una deficiencia serotoninérgica. Los trastornos del SNC de aparición relativamente común incluyen la demencia presenil (inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), Parkinsonismo, incluyendo enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, discinesia tardía, hiperkinesia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia y el síndrome de Tourette.

25 Se ha propuesto que la nicotina tiene una serie de efectos farmacológicos. Véase, por ejemplo, Pullan et al. *N. Engl. J. Med.* 330: 811-815 (1994). Algunos de esos efectos pueden estar relacionados con efectos en la liberación de neurotransmisores. Véase por ejemplo, Sjak-Shie et al. *Brain Res.* 624: 295 (1993), donde se proponen efectos neuroprotectores de la nicotina. La liberación de acetilcolina y dopamina por las neuronas tras la administración de nicotina ha sido comunicada por Rowell et al., *J. Neurochem.* 43: 1593 (1984); Rapier et al., *J. Neurochem.* 50: 1123 (1988); Sandor et al. *Brain Res.* 567: 313 (1991) y Vizi, *Br. J. Pharmacol.* 47: 765 (1973). La liberación de norepinefrina por las neuronas tras la administración de nicotina se ha comunicado por Hall et al., *Biochem. Pharmacol.* 21: 1829 (1972). La liberación de serotonina por las neuronas tras la administración de la nicotina ha sido comunicada por Hery et al., *Arco. Int. Pharmacodyn. Ther.* 296: 91 (1977). La liberación de glutamato por las neuronas tras la administración de nicotina ha sido comunicada por Toth et al. *Neurochem Res.* 17: 265 (1992).

35 Además, según se ha comunicado la nicotina potencia el comportamiento farmacológico de ciertas composiciones farmacéuticas usadas para el tratamiento de ciertos trastornos. Véanse, Sanberg et al. *Pharmacol. Biochem. & Behavior* 46: 303 (1993); Harsing et al., *J. Neurochem.* 59: 48 (1993) y Hughes, *Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40* (1994). Además, se han propuesto diversos otros efectos farmacológicos beneficiosos de la nicotina. Ver, Decina et al. *Biol. Psychiatry* 28: 502 (1990), Wagner et al. *Pharmacopsychiatry* 21: 301 (1988); Pomerleau et al., *Addictive Behaviors*, 9: 265 (1984); Onaivi et al., *Life Sci.* 54 (3): 193. (1994); Tripathi et al. *JPET* 221: 91-96 (1982) y Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.* 15: 36.

Diversos compuestos nicotínicos se han comunicado como útiles para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo diversos trastornos del SNC. Ver, por ejemplo, Williams et al. *DN&P* 7(4): 205-227 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* 1(1): 1-26 (1995); Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996), Bencherif et al., *JPET* 279: 1413 (1996), Lippiello et al., *JPET* 279: 1422 (1996), Damaj et al., *Neuroscience* (1997), Lin et al., *J. Med. Chem.* 40: 385-390 (1997), Holladay et al., *J. Med. Chem.* 40(28): 4169-4194 (1997), Bannon et al., *Science* 279: 77-80 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475 y las Patentes de EE.UU. N.ºs: 5.583.140 de Bencherif et al., 5.597.919 de Dull et al., 5.604.231 de Smith et al. y 5.616.716 de Dull et al.

50 Diversos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) han sido comunicados como útiles para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, incluyendo diversos trastornos del SNC. Los inhibidores de la AChE limitan la actividad de la enzima, acetilcolinesterasa, que hidroliza la acetilcolina (ACh) del neurotransmisor endógeno; y como tales, los inhibidores de la AChE según se ha comunicado, preservan los niveles de la ACh existentes en los pacientes tratados con los mismos y el aumento resultante en la ACh extracelular dentro del SNC según se ha comunicado restaura la hipofunción colinérgica central y con ello mejora la memoria y la cognición. Un inhibidor de la AChE comercialmente disponible es Cognex, que se comercializa como un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer como cápsula que contiene clorhidrato de tacrina, disponible por Parke-Davis División de Warner-Lambert Company. Otro inhibidor de la AChE disponible comercialmente es Aricept, que es una cápsula que contiene clorhidrato de donepecilo, disponible de Eisai. Otros inhibidores de la AChE comunicados incluyen Amirina de Nikken Pharmaceuticals, SW-10888 de Sumitomo, MF-217 de Mediolanum Pharmaceutici-Angelini, Ro 45-5934, HP-290 de Hoesht-Russel, ENA 713 de Sandoz, Itamelina de Hoesht, Metrifonato de Bayer-Wiles, Tak 177 de Takeda,

CP 118.954 de Pfizer, Galantamina de Naesheim Pharmaceuticals, ONO 1603 de Ono, Zifosilona de Marion Merrel Dow. Véanse, por ejemplo los inhibidores de la AChE expuestos en Brufani et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., pp. 171-177 (1996); Schmidt et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., páginas 217-221 (1996); Vargas et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., páginas 251-255 (1996); Greig et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., páginas 231-237 (1996); y Giacobini, Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy eds. Becker et al., páginas 187-204 (1996). Tales inhibidores de la AChE incluyen la eptastigmina, el metrifonato y la fenserina. Sin embargo, ciertos inhibidores de la AChE tienen una eficacia limitada, son difíciles de evaluar, pueden afectar a la función hepática, están contraindicados en muchos estados morbosos y pueden causar efectos secundarios (por ejemplo, hepatotoxicidad, cefalea, mialgia, náuseas/vómitos, dispepsia, mareos, ataxia, anorexia y diarrea).

Sería deseable proporcionar un procedimiento útil para la prevención y el tratamiento de una afección o trastorno administrando a un paciente susceptible a o que sufre de tal afección o trastorno un producto terapéutico capaz de afectar el nivel de ACh dentro de ese paciente. Sería altamente beneficioso proporcionar a individuos que sufren de ciertos trastornos (por ejemplo, enfermedades del SNC) interrupción de los síntomas de los trastornos por la administración de una composición farmacéutica que contenga un ingrediente activo que tenga farmacología nicotínica y que tenga un efecto beneficioso (por ejemplo, en el funcionamiento del SNC), pero que no dé ningún efecto secundario asociado. Sería altamente deseable ofrecer una composición farmacéutica que incorpore un compuesto que interactúe con los receptores nicotínicos, tales como los que tienen el potencial de afectar en el funcionamiento del SNC, pero que cuando se utiliza en una cantidad suficiente como para afectar al funcionamiento del SNC, el compuesto no afecte significativamente a los subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos secundarios indeseables (por ejemplo, actividad apreciable en el músculo esquelético y las zonas de los ganglios).

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 y el uso de tal composición de acuerdo con la reivindicación 8. Se describe también un procedimiento para la prevención o tratamiento de una diversidad de afecciones o trastornos y particularmente los trastornos caracterizados por la disfunción de la neurotransmisión colinérgica nicotínica. Se describe un procedimiento para la prevención o el tratamiento de trastornos, como una liberación de neurotransmisores que va hacia la parte medial. Los procedimientos implican administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención a los pacientes que sufren de o son susceptibles a tales trastornos. De particular interés es un procedimiento que implica la coadministración de (i) al menos un compuesto nicotínico capaz de interactuar con los receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, un agonista nicotínico selectivo para el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) y/o un agonista nicotínico selectivo para el subtipo  $\alpha 4\beta 4$  del nAChR) y (ii) un componente capaz de inhibir la actividad de la acetilcolinesterasa (es decir, un inhibidor de la acetilcolinesterasa). Preferentemente, los componentes de una dosis efectiva de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen una combinación de dosis submaximales de (i) un compuesto capaz de interactuar con los receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, un agonista nicotínico selectivo del subtipo  $\alpha 4\beta 2$  del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) y/o un agonista nicotínico selectivo del subtipo  $\alpha 4\beta 4$  del nAChR e (ii) un inhibidor de la AChE.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista nicotínico y un compuesto es un inhibidor de la AChE y es donepezilo. Una composición farmacéutica tal tiene así la capacidad de actuar como un agente terapéutico en la prevención o tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, particularmente los trastornos caracterizados por una alteración en la liberación normal de los neurotransmisores.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos del SNC. Cada composición farmacéutica proporciona beneficio terapéutico a individuos que sufren de ciertos trastornos del SNC y que presentan manifestaciones clínicas de tales trastornos en los que al menos un componente de esa composición tiene el potencial de (i) presentar farmacología nicotínica y afectar a los sitios de receptores nicotínicos en el SNC (por ejemplo, actuar como un agonista farmacológico para activar los receptores nicotínicos) y (ii) producir como respuesta secreción de neurotransmisores y así evitar y suprimir los síntomas asociados con esas enfermedades; y al menos uno de los componentes de las composiciones tiene el potencial de inhibir la AChE, la enzima que hidroliza el neurotransmisor endógeno, la acetilcolina. Además, se espera que los compuestos tengan el potencial de (i) aumentar el número de receptores colinérgicos nicotínicos del cerebro del paciente, (ii) presentar efectos neuroprotectores y (iii) no producir efectos secundarios adversos apreciables asociados con la administración de ciertos niveles de agonistas nicotínicos o inhibidores de la AChE (por ejemplo, ritmo cardíaco aumentado, cambios en la presión arterial, hepatotoxicidad, dolor de cabeza, mialgia, náuseas/vómitos, dispepsia, mareo, ataxia, anorexia y diarrea). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se cree que son seguras y eficaces en lo que respecta a la prevención y el tratamiento de los trastornos del SNC.

Los anteriores y otros aspectos de la presente invención se explican en detalle en la descripción detallada y los ejemplos que se exponen a continuación.

**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos capaces de interactuar con receptores colinérgicos nicotínicos pueden variar. Tales compuestos presentan farmacología nicotínica. Tales compuestos son selectivos para receptores colinérgicos nicotínicos porque dichos compuestos se unen con gran afinidad a los subtipos de receptores relevantes (por ejemplo, los compuestos presentan constantes vinculantes de menos de 1000 nM). Véase, Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973). Preferentemente, tales compuestos son agonistas nicotínicos. Los agonistas nicotínicos son ligandos que activan receptores (es decir, promueven la apertura de canales iónicos) tras la interacción de esos ligandos con los sitios de unión de esos receptores. Véase, Bencherif et al. *JPET* 279: 1413-1421 (1996). Los agonistas nicotínicos útiles para llevar a cabo la presente invención pueden variar. Tales agonistas incluyen la nicotina y sus análogos y sus derivados. Agonistas nicotínicos ejemplares se exponen en las Patentes de EE.UU. N.ºs: 4.965.074 de Leeson; 5.242.935 de Lippiello et al.; 5.276.043; 5.227.391 de Caldwell et al.; 5.583.140 de Bencherif et al.; 5.516.785 de Zoltewicz et al.; en el documento PCT WO 96/31475 y en la Solicitud de Patente Europea N.º: 588.917. Los agonistas nicotínicos existentes que proporcionan beneficio cognitivo se observa que enlazan a los subtipos  $\alpha 4\beta 2$  o  $\alpha 4\beta 4$  del nAChR. Véase, Bencherif et al., *CNS Drug Review*, 3(4): 325-345 (1998). Véanse, también, Wilkie et al., *Biochem. Soc. Trans.* 21: 429-431 (1993) y Wonnacott. et al., en: *Effects of Nicotine on Biological Systems II*: 87-94 (1995).

Ciertos agonistas nicotínicos son los que actúan como ligandos en el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de nAChR. Ejemplos de tales compuestos incluyen los compuestos (por ejemplo, derivados del éter heterocíclico) expuestos en el documento PCT WO 94/08992 y los compuestos (por ejemplo, compuestos de isoxazol e isotiazol) expuestos en el documento PCT WO 92/21339. Los compuestos especialmente preferidos son las aminas aril-sustituídas (por ejemplo, la metanicotina y los análogos y derivados de la metanicotina), tales como los tipos de compuestos expuestos en las Patentes de EE.UU. N.ºs: 5.212.188 de Caldwell et al.; 5.597.919 de Dull et al.; 5.616.716 de Dull et al., 5.663.356 de Rucroft et al. y 5.726.316 de Crooks et al. y las Solicitudes de Patente de EE.UU. con números de serie 09/054.130 y 09/098.285.

Ciertos agonistas nicotínicos son los que actúan como ligados en el subtipo  $\alpha 4\beta 4$  del nAChR. Ejemplos de tales compuestos incluyen los compuestos (por ejemplo, los derivados del diazabicyclo[3.3.1]nonano) expuestos en el documento PCT WO 96/30372 y los compuestos enunciados en la Patente de EE.UU. N.º: 5.242.916 de Lippiello et al. Otro ejemplo de este compuesto es el SIB-1553A de Sibia. Véase, Lloyd et al., *Life Sciences*, 62 (17-18): 1601-1606 (1998).

El inhibidor de acetilcolinesterasa usado en la presente invención es donepezilo.

Se describe un procedimiento para proporcionar la prevención de una afección o trastorno a un sujeto susceptible a tal afección o trastorno y para proporcionar tratamiento a un sujeto que sufre del mismo. Por ejemplo, el procedimiento comprende administrar a un paciente una cantidad de una composición farmacéutica efectiva para proporcionar cierto grado de prevención de la progresión de un trastorno del SNC y mejora de la recurrencia de un trastorno del SNC. El procedimiento implica administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de esos tipos de afecciones y trastornos para los que se han propuesto otros tipos de compuestos nicotínicos e inhibidores de AChE como productos terapéuticos. Véanse, por ejemplo, Williams et al *DN&P* 7(4): 205-227 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* 1(1):1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996), Bencherif et al., *JTPET* 279:1413 (1996), Lippiello et al., *JPET* 279: 1422 (1996), Damaj et al., *Neuroscience* (1997), Holladay et al., *J. Med. Chem* 40(28): 4169-4194 (1997), Bannon et al., *Science* 279: 77-80 (1998), documentos PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475 y Patentes de los EE.UU. N.ºs: 5.583.140 de Bencherif et al., 5.597.919 de Dull et al. y 5.604.231 de Smith et al. Trastornos del SNC que pueden tratarse de conformidad con la presente invención incluyen la demencia prenil (aparición precoz de la enfermedad de Alzheimer), la demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia y el síndrome de Tourette.

La composición farmacéutica puede incluir también otros componentes como aditivos o complementos. Componentes o complementos farmacéuticamente aceptables ejemplares que se emplean en circunstancias relevantes incluyen antioxidantes, agentes de eliminación de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos inmunosupresores, anticoagulantes, agentes tamponantes, agentes anti-inflamatorios, antipiréticos, enlaces de liberación prolongada, anestésicos, esteroides y corticosteroides. Tales componentes pueden proporcionar beneficio terapéutico adicional, actuar para afectar a la acción terapéutica de la composición farmacéutica, o actuar evitando cualesquiera efectos secundarios potenciales que se pueden plantear como resultado de la administración de la composición farmacéutica. En algunas circunstancias, la composición farmacéutica de la presente invención puede emplearse como parte de una formulación con otros compuestos deseados para evitar o tratar un trastorno particular.

La manera en que las composiciones farmacéuticas se administran puede variar. Los componentes de las composiciones pueden administrarse por inhalación (por ejemplo; en forma de aerosol bien nasalmente o bien utilizando objetos de administración del tipo expuesto en la patente de EE.UU. N.º: 4922901 de Brooks et al.);

tópicamente (por ejemplo, en forma de loción); oralmente (por ejemplo, en forma líquida dentro de un disolvente tal como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un vehículo sólido); intravenosamente (por ejemplo, en una solución de dextrosa o solución salina); como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptable); intratecalmente; por vía ventricular intracerebral; o transdérmicamente (por ejemplo, usando un parche transdérmico). Aunque es posible administrar las composiciones en forma de un producto químico activo a granel, es preferible presentar cada composición en forma de una formulación para una administración eficiente y efectivo. Los procedimientos ejemplares para la administración de tales composiciones serán evidentes para el experto en la técnica. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable y como tales se pueden administrar en forma de un comprimido, una cápsula de gelatina dura o como una cápsula de liberación prolongada. Como otro ejemplo, las composiciones pueden administrarse transdérmicamente utilizando los tipos de tecnología de parches disponibles de Novartis y Alza Corporation. La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser intermitente, o a una tasa gradual, continua, constante o controlada para animales de sangre caliente (por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono), pero es ventajosamente preferible la administración a un ser humano. Además, la hora del día y el número de veces al día en que la formulación farmacéutica se administra puede variar. La administración preferentemente es tal que los ingredientes activos de la formulación farmacéutica interactúan con los sitios receptores en el cuerpo del sujeto que afectan al funcionamiento del SNC. Más concretamente, en el tratamiento de un trastorno SNC, la administración preferentemente es tal como para optimizar el efecto en aquellos subtipos de receptores relevantes que tienen un efecto sobre el funcionamiento del SNC, minimizando mientras los efectos sobre los subtipos de los receptores de tipo músculo. Otros procedimientos adecuados para la administración de las composiciones de la presente invención se describen en la Patente de EE.UU N.º: 5.604.231 de Smith et al.

La dosis adecuada de la composición farmacéutica es la cantidad efectiva para prevenir la aparición de algunos síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas que el paciente padezca. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende la cantidad suficiente para obtener los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, resultando así en prevención efectivo o tratamiento efectivo del trastorno. La dosis efectiva puede variar, dependiendo de factores tales como la afección del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno y la manera en que la composición farmacéutica se administra. La dosis efectiva de la composición puede variar de un paciente a otro pero en general incluye las cantidades que empiezan donde aparecen los efectos del SNC u otros efectos terapéuticos, pero por debajo de esa cantidad donde se observen efectos secundarios indeseables significativos. Así, cuando se trata un trastorno del SNC, un cantidad efectiva de la composición es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera sangre-cerebro de los sujetos y respecto a uno de los componentes, para unirse a los sitios receptores en el cerebro del sujeto y preferentemente para activar los subtipos de receptores nicotínicos relevantes (por ejemplo, proporcionar secreción de neurotransmisores, lo que resulta en la prevención o el tratamiento efectivo del trastorno); y con respecto a los componentes de la composición, para afectar el nivel de AChE en el cerebro del sujeto. La prevención del trastorno se manifiesta retardando el inicio de los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora en la recurrencia de los síntomas del trastorno.

Se puede administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que incorpora (i) una cantidad efectiva de alguno o todos los componentes de esa composición, o (ii) una cantidad por debajo del umbral o submaximal de alguno o todos los componentes de la composición. Una dosis submaximal es una dosis que no es efectiva para proporcionar un efecto terapéutico deseado, es decir, una dosis que es inferior a una dosis activa. Los componentes se utilizan en dosis submaximales (por ejemplo, por lo general menos del 100 por ciento, a menudo menos del 75 por ciento, frecuentemente menos del 50 por ciento e incluso menos del 25 por ciento, de la dosis activa de ese componente). Así, se proporciona el potencial para minimizar los efectos secundarios asociados con cualquiera de estos compuestos en dosis eficaces cuando no se emplean como un mezcla sinérgica.

Sin embargo, los componentes, cuando se utilizan en combinación, actúan entre las diferentes vías para maximizar los efectos beneficiosos de estos compuestos sobre las funciones cognitivas. Es decir, aunque cada uno de los componentes de la composición farmacéutica se utiliza en cantidades que son inferiores a las dosis efectivas mínimas respectivas, la combinación de componentes proporciona un efecto terapéutico.

Típicamente, la dosis efectiva de la composición farmacéutica generalmente requiere administrar el compuesto que tiene la capacidad de interactuar con los sitios de receptores nicotínicos relevantes (por ejemplo, el agonista nicotínico) en una cantidad de menos de 5 mg/kg de peso del paciente. A menudo, tales compuestos se administran en una cantidad menor que alrededor de 1 mg/kg de peso del paciente, más a menudo menos que alrededor de 100  $\mu$ g/kg de peso del paciente y con frecuencia entre alrededor de 1  $\mu$ g y alrededor de 100  $\mu$ g/kg del peso del paciente y preferentemente entre alrededor de 5  $\mu$ g y alrededor de 50  $\mu$ g/kg de peso del paciente. Las dosis eficaces anteriores representan normalmente la cantidad administrada como una sola dosis, o como una o varias dosis administradas durante un periodo de 24 horas.

Típicamente, la dosis efectiva de la composición farmacéutica generalmente requiere la administración del inhibidor de la AChE en una cantidad de menos de unos 2 mg/kg de peso del paciente. Por ejemplo, para el clorhidrato de donepezilo, dicha cantidad es inferior a 150  $\mu$ g/kg del peso del paciente, tal como menos de alrededor de 100  $\mu$ g/kg del peso del paciente, a menudo menos de alrededor de 75  $\mu$ g/kg y con frecuencia entre alrededor de 20  $\mu$ g y

alrededor de 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso del paciente y usualmente entre el 30  $\mu\text{g}$  y alrededor de 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso del paciente. Las anteriores dosis efectivas típicamente representan la cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas durante un período de 24 horas.

5 Las composiciones de la presente invención, cuando se emplean en cantidades efectivas como las descritas en el presente documento, son eficaces para proporcionar un cierto grado de prevención de la progresión de trastornos del SNC, la mejora de los síntomas de trastornos del SNC y la mejora en cierto grado de la recurrencia de los trastornos del SNC. Sin embargo, tales cantidades efectivas de esas composiciones preferentemente no son suficientes para producir como respuesta ningún efecto secundario apreciable, como se demuestra por los efectos disminuidos en las preparaciones que se considera que reflejan efectos sobre el sistema cardiovascular, o efectos en el músculo esquelético. Como tal, la administración de composiciones de la presente invención proporciona una amplia ventana terapéutica en la que se proporciona de forma efectiva tratamiento de ciertos trastornos del SNC y se evitan efectos secundarios. Es decir, una dosis efectiva de una composición de la presente invención es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero preferentemente es insuficiente para proporcionar efectos secundarios indeseables. Preferentemente, una administración efectiva de una composición de la presente invención que resulta en el tratamiento de trastornos del SNC se produce tras la administración de menos de la mitad de la cantidad suficiente para causar cualquier efecto adverso a un grado significativo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitando la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

20 Un agonista nicotínico selectivo para un subtipo de nAChR es hemigalactarato de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina, que se preparó con las siguientes técnicas:

#### (2R)-4-penten-2-ol

(2R)-4-penten-2-ol se preparó en 82,5% de rendimiento de óxido de (R)-(+)-propileno según los procedimientos establecidos en A. Kalivretenos, J. K. Stille y L. S. Hegedus, J. Org. Chem. 56: 2883 (1991).

25 **(2R)-(4E)-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-ol**

Una mezcla de 5-bromo-3-isopropoxipiridina (10,26 g, 47,50 mmol), (2R)-4-penten-2-ol (4,91 g, 57,00 mmol), acetato de paladio(II) (106 mg, 0,47 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (578 mg, 1,90 mmol), trietilamina (28,46 ml, 204,25 mmol) y acetonitrilo (30 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado a 140 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). Los extractos combinados de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotativa hasta dar un aceite amarillo pálido (8,92 g, 85,0%).

#### (2R)-(4E)-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-ol p-toluenosulfonato

35 A una solución agitada de (2R)-(4E)-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-ol (8,50 g, 38,46 mmol) en piridina seca (30 ml) a 0 °C se agregó el cloruro de p-toluenosulfonilo (14,67 g, 76,92 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La piridina se extrajo por evaporación rotatoria. Se agregó tolueno (50 ml) al residuo y se extrajo por evaporación rotatoria. El producto en bruto se agitó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria hasta dar un aceite viscoso castaño oscuro (11,75 g, 81,5%).

40 **(2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina**

Una mezcla de (2R)-(4E)-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-ol p-toluenosulfonato (11,00 g, 29,33 mmol), metilamina (200 ml, 40% de solución en agua) y alcohol etílico (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución resultante se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio, se eluyó con acetato de etilo-metanol (7:3, v/v). Se combinaron fracciones seleccionadas y se concentraron por evaporación rotatoria produciendo un aceite. La purificación adicional por destilación al vacío suministró 2,10 g (31,0%) de un aceite incoloro, p.e.: 90 - 100 °C a 66,66 pascales (0,5 mm de Hg).

#### (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina hemigalactarato

50 (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina (2,00 g, 8,55 mmol) se disolvió en alcohol etílico (20 ml), con ayuda de calentamiento a 70 °C. La solución caliente se trató con ácido galactárico (900 mg, 4,27 mmol) en una porción, seguido por la adición de agua gota a gota (0,5 ml). La solución se filtró mientras estaba caliente para retirar algo de material insoluble. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con éter dietílico anhidro y se secaron al vacío a 40 °C dando un polvo blanco, cristalino (750

mg, 26,0%), p.f.: 140-143 °C.

Un inhibidor de la AChE, tacrina, está comercialmente disponible como Cognex. Los comprimidos oblongos que contienen 40 mg de ingrediente activo se usaron para llevar a cabo el presente ejemplo.

5 Un paradigma de evitación pasiva por pasos es una prueba que se ha diseñado para evaluar la capacidad de un compuesto para revertir la amnesia inducida por escopolamina en ratas. Un resultado positivo en este paradigma apoya la opinión de que el compuesto probado tiene efectos de mejora en la cognición potenciales, una meta importante para algunos trastornos del SNC. Brevemente, un Sistema de Evitación Gemini (San Diego Instruments) se utilizó para estos experimentos. Durante el período de habituación, las ratas recibieron una inyección subcutánea de solución salina. El día de la adquisición, cada rata recibió una inyección subcutánea de 0,5 µmol/kg de escopolamina (o de solución salina en el caso del grupo de control de vehículo) 30 minutos antes de colocarse en las cámaras. Cinco minutos después de la inyección de escopolamina (o veinticinco minutos antes de colocarse en la cámara), se administró a cada rata una inyección subcutánea con una de cuatro dosis de los ingredientes componentes de la composición farmacéutica. Treinta minutos después de la inyección de escopolamina o vehículo, cada rata se colocó en la cámara iluminada de forma brillante, frente a la puerta corredera. Después de diez segundos, la puerta que separa las cámaras abiertas permite acceso a la cámara oscura. El tiempo para entrar en la cámara oscura se midió. Inmediatamente después de la entrada a la cámara oscura, la rata recibió una leve descarga eléctrica en la pata (0,5 mAmp) durante 2 segundos de duración. Veinticuatro horas después del entrenamiento, cada rata fue colocada en la cámara iluminada frente a la puerta corredera. Treinta segundos más tarde la puerta se abrió y a la rata se le permitió entrar en la cámara oscura. Tras entrar en la cámara oscura la puerta se cerró y la rata se retiró del aparato (no se administró ninguna descarga eléctrica). Si la rata no entraba en la cámara oscura en un periodo de 300 segundos, se registraba una puntuación límite de 300 segundos para esa rata y la rata se retiraba del aparato y volvía a su jaula de alojamiento. Tras la inyección subcutánea de solución salina, los animales no se dañaron cognitivamente y no entraron en la cámara de evitación. La latencia era considerablemente más larga (> 70 segundos, de media) que en aquellas que se volvieron amnésicas con escopolamina (latencia de menos de 10 segundos, de media). Tras el tratamiento con tacrina de 1,2, 4 y 12 µmol/kg; la latencia se mantuvo inalterada a 1,2 mmol/kg (no significativamente diferente de la escopolamina) y se aumentó a 30 y 25 segundos, a 4 y 12 µmol/kg, respectivamente. Tras el tratamiento con (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina a 0,6; 1 y 3 µmol/kg, la latencia aumentó a aproximadamente 25, 55 y 20 segundos, respectivamente. La combinación coadministrada de tacrina (1,2 µmol/kg) y (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina (0,6 µmol/kg) dio como resultado una latencia aumentada a 40 segundos, que fue mayor que cualquier componente solo. Además, la combinación coadministrada proporcionó latencia aumentada a una dosis submaximal de tacrina.

10

15

20

25

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva farmacéuticamente de al menos dos componentes, siendo uno de los componentes un agonista nicotínico y siendo uno de los componentes un inhibidor de acetilcolinesterasa, en la que el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezilo.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista nicotínico posee selectividad para un subtipo  $\alpha\beta_2$  de receptor nicotínico.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el agonista nicotínico posee selectividad para un subtipo  $\alpha\beta_4$  de receptor nicotínico.
- 10 4. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista nicotínico es una amina aril-sustituida.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista nicotínico es E-metanicotina.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista nicotínico es (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en medicina.
- 15 8. Uso de una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que incorpora un agonista nicotínico y donepezilo como un inhibidor de la acetilcolinesterasa en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central (SNC).
9. Una composición farmacéutica que incorpora un agonista nicotínico y un inhibidor de la acetilcolinesterasa que es donepezilo para el uso en la prevención o tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central (SNC).
- 20 10. El uso de la reivindicación 8 o la composición de la reivindicación 9, en los que el trastorno del sistema nervioso central (SNC) es seleccionado del grupo que consiste en demencia presenil (inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), Parkinsonismo, incluyendo la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, dislexia, esquizofrenia y síndrome de Tourette.
- 25 11. El uso de reivindicación 8 o la composición de la reivindicación 9, por los que el agonista nicotínico posee selectividad para un subtipo  $\alpha\beta_2$  de receptor nicotínico.
12. El uso o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 u 11, por los que el agonista nicotínico posee selectividad para un subtipo  $\alpha\beta_4$  de receptor nicotínico.
13. El uso de reivindicación 8 o la composición de la reivindicación 9, en los que el agonista nicotínico es una amina aril-sustituida.
- 30 14. El uso de reivindicación 8 o la composición de la reivindicación 9, en los que el agonista nicotínico es E-metanicotina.
15. El uso de reivindicación 8 o la composición de la reivindicación 9, en los que el agonista nicotínico es (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina.