

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 421**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/27** (2006.01)  
**A61K 31/325** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61K 31/473** (2006.01)  
**A61K 31/4747** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2009 PCT/US2009/001662**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120277**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09726036 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2271218**

54 Título: **Uso y composición para tratar la demencia**

30 Prioridad:

**27.03.2008 EP 08005750**

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

**27.09.2017**

73 Titular/es:

**CHASE PHARMACEUTICALS CORPORATION  
(100.0%)  
1825 K Street N.W. Suite 520  
Washington, DC 2006-1236, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

ES 2 634 421 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

Uso y composición para tratar la demencia

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre un procedimiento para mejorar la eficacia máxima y la dosis máxima tolerada de un inhibidor de la acetilcolinesterasa en un paciente que padece de demencia de tipo Alzheimer combinando dicho inhibidor de la acetilcolinesterasa con un agente anticolinérgico periférico no selectivo, o el uso de agentes anticolinérgicos periféricos no selectivos (nsPACHA) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de demencias de tipo Alzheimer en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI). La invención también versa sobre composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de los anteriores  
10 compuestos específicos para aumentar y prolongar la eficacia y disminuir la toxicidad de tratamientos colinomiméticos convencionales tales como tratamientos para demencias en enfermedades de tipo Alzheimer.

Definiciones

“AChEI”: inhibidor(es) de la acetilcolinesterasa.

15 “NsPACHA”: agente(s) anticolinérgico(s) periférico(s) no selectivo(s).

“No selectivo”: referido a los nsPACHA, se aplica a los agentes anticolinérgicos que presentan actividad a grandes rasgos inhibitoria en los diversos subtipos de receptores muscarínicos M, concretamente los receptores M1-M5, según se los identifica en la actualidad.

20 “Periférico”: referido a los nsPACHA, se aplica a los anticolinérgicos que son en gran medida incapaces (tienen una capacidad limitada) de entrar en el sistema nervioso central tras una administración sistemática y, así, no afectan a la función cerebral hasta un grado clínicamente aceptable. Estos fármacos pueden incluir agentes anticolinérgicos de amonio tanto cuaternario como ternario, especialmente los que tienen baja solubilidad en lípidos.

25 “SNC”: sistema nervioso central.

“LCR”: líquido cefalorraquídeo.

30 “SNP”: Sistema nervioso periférico.

“LI”: Liberación inmediata del ingrediente activo de una composición.

35 “LP”: Liberación prolongada del ingrediente activo de una composición.

Antecedentes de la invención

Las demencias de tipo Alzheimer incluyen, sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de la enfermedad de Parkinson y dolencias afines en seres humanos que implican una disfunción cognitiva y conductual, tales como la demencia de cuerpos de Lewy. La mayoría son trastornos neurodegenerativos crónicos del sistema  
40 nervioso central (SNC) humano caracterizados por una discapacidad cognitiva progresiva, diversas alteraciones neuroconductuales y/o neuropsiquiátricas, y restricciones en las actividades de la vida cotidiana.

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Los estudios de incidencia indicaron que en 2000 había en el mundo entero aproximadamente 25 millones de personas con la enfermedad de Alzheimer, y se prevé que este número aumente hasta los 114 millones antes de 2050, a no ser que surja una terapia preventiva o neuroprotectora efectiva. El inicio suele producirse en personas de más de 65 años. Los signos clínicos incluyen una  
45 pérdida cognitiva progresiva y otras discapacidades neuroconductuales asociadas junto con una capacidad en deterioro en el desempeño de las actividades de la vida cotidiana.

La causa básica de la enfermedad de Alzheimer esporádica es desconocida, probablemente porque la enfermedad es heterogénea e implica cambios relacionados con la edad junto con una interacción compleja de factores de riesgo genéticos y medioambientales. Las hipótesis actuales propuestas para explicar la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer se centran en los efectos perjudiciales putativos de dos proteínas mal plegadas y agregadas: la beta-amiloide extracelular y la tau intracelular. Presumiblemente, como consecuencia del proceso neurodegenerativo selectivo, declina la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Esta reducción interfiere sin duda en la transmisión sináptica normal en el cerebro. Por ello, los fármacos que actúan corrigiendo la deficiencia de acetilcolina constituyen el principal sostén de la terapia actual.

Las demencias de tipo Alzheimer también incluyen discapacidades cognitivas asociadas con la enfermedad de Parkinson. Un ejemplo es la demencia de la enfermedad de Parkinson, que también es un trastorno degenerativo progresivo crónico del SNC con inicio relativamente tardío en la vida. La propia enfermedad de Parkinson afecta

fundamentalmente a la función motriz. Sin embargo, los síntomas secundarios incluyen deterioro cognitivo, especialmente déficits en la función ejecutiva.

Otra demencia de tipo Alzheimer que está comúnmente ligada con la enfermedad de Parkinson se denomina demencia de cuerpos de Lewy o demencia de cuerpos de Lewy. Aunque ahora generalmente se considera que la demencia de cuerpos de Lewy es una enfermedad separada, su diferenciación de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia de la enfermedad de Parkinson puede suponer un reto clínico. Por ello, la demencia de cuerpos de Lewy tiende a ser infradiagnosticada o indebidamente diagnosticada como enfermedad de Alzheimer o demencia de la enfermedad de Parkinson. La presentación clínica de la demencia de cuerpos de Lewy es normalmente una presentación de discapacidad cognitiva cortical y subcortical, con disfunción visuospacial y ejecutiva más pronunciada que en la enfermedad de Alzheimer. Las características clínicas fundamentales de la demencia de cuerpos de Lewy, además del parkinsonismo, son un declive cognitivo y fluctuaciones de atención y alucinaciones visuales recurrentes.

Tanto la demencia de la enfermedad de Parkinson como la demencia de cuerpos de Lewy se caracterizan neuropatológicamente por la presencia de patología cortical de cuerpos de Lewy y deposición de la proteína sinucleína. Los factores genéticos parecen desempeñar un papel en la patogénesis. No es de extrañar que las patologías de la demencia de la enfermedad de Parkinson y de la demencia de cuerpos de Lewy sean heterogéneas y coincidentes en parte, a menudo entremezcladas con cambios de los tipos de Alzheimer y vascular. Una reducción en la neurotransmisión cerebral arbitrada por la acetilcolina ha sido ligada a las anomalías clínicas primarias halladas en estos dos trastornos, y los fármacos que actúan estimulando la transmisión colinérgica constituyen ahora el planteamiento principal de terapia.

Además de los trastornos anteriormente mencionados, es generalizada la administración no regulada de fármacos que aumentan la transmisión colinérgica del SNC para otros trastornos cognitivos diversos. Parte de este uso implica trastornos cognitivos para los que en la actualidad existen pruebas relativamente poco claras de disfunción colinérgica. No obstante, un número creciente de estudios clínicos apoya ahora una extensión racional del tratamiento con AChEI a diversos trastornos adicionales de la función cognitiva, incluyendo, sin limitación, demencia vascular, síndrome de Down, lesión cerebral traumática y discapacidad cognitiva leve.

Según se ha hecho notar anteriormente, se han documentado niveles reducidos de neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, en las demencias de tipo Alzheimer y trastornos afines. En particular, se cree que un déficit en la transmisión arbitrada por la acetilcolina contribuye a anomalías cognitivas y a algunas de las neuroconductuales asociadas con estos trastornos. En consecuencia, en la terapia se usan de forma generalizada fármacos que se sabe que aumentan la transmisión colinérgica en el SNC.

Los AChEI forman ahora parte de la atención estándar para pacientes que padecen una demencia de tipo Alzheimer y son usados de forma generalizada no regulada para otros trastornos progresivos crónicos diversos de la función cognitiva. Los AChEI tienen como mecanismo general de acción la mejora de la neurotransmisión arbitrada por la acetilcolina. Todos actúan en el SNC humano para aumentar y prolongar la disponibilidad de acetilcolina inhibiendo su enzima degradadora: la acetilcolinesterasa. La Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha autorizado cuatro AChEI para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y para la demencia de la enfermedad de Parkinson: tacrina, donepecilo [Aricept®], rivastigmina [Exelon®] y galantamina [Razadyne®]. Los AChEI están disponibles en diversas formulaciones, incluyendo formas de liberación inmediata tales como comprimidos, cápsulas y soluciones, así como formas de disolución rápida y liberación prolongada para la administración oral, así como las destinadas a la administración parenteral (por ejemplo, transdérmica).

La tacrina, por ejemplo, se presenta en cápsulas que contienen 10, 20, 30, 40 mg/cápsula y era usada con dosificaciones diarias recomendadas de 40 a 160 mg (divididas en 4 dosis); el donepecilo se presenta, como clorhidrato, en comprimidos orales efervescentes que contienen 5, 10 mg/comprimido y es usado con dosificaciones diarias recomendadas de 5 a 10 mg; la rivastigmina se presenta en cápsulas que contienen el tartrato en cantidades correspondientes a 1,5, 3, 4,5 y 6 mg de rivastigmina base, como solución oral que contiene el tartrato correspondiente a 2 mg de rivastigmina base y en forma de parche transdérmico que libera rivastigmina a 4,6 mg/24 horas o 9,5 mg/24 horas, siendo la dosificación diaria recomendada para las formas de LI de 6 a 12 mg, divididos en 2 dosis, y siendo la dosis máxima recomendada en parches 9,5 mg/24 horas; y la galantamina está disponible en cápsulas de LP de 8 mg, 16 mg y 24 mg que contienen bromhidrato de galantamina, equivalentes, respectivamente, a 8, 16 y 24 mg de galantamina base, o en comprimidos de LI que contienen 5,126, 10,253 y 15,379 mg de bromhidrato de galantamina, respectivamente, correspondientes a 4 mg, 8 mg y 12 mg, respectivamente, de galantamina base y como una solución oral de 4 mg/mL, siendo la dosificación diaria recomendada de 16 mg a 32 mg, habiéndose reducido la dosis máxima diaria recomendada en los Estados Unidos de América a 24 mg divididos en 2 dosis.

Angelescu y otros, publicaron una breve reseña de la eficacia de los AChEI rivastigmina, donepecilo y galantamina para el tratamiento de enfermedades de demencia, en MMW-Fortschr. Med. Sonderheit, 2007, 149, 76-78 ("Angelescu 2007").

Los AChEI varían en sus perfiles farmacológicos y sus afinidades hacia la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. El donepecilo y la galantamina son, respectivamente, 1000 y 50 veces más selectivos hacia la acetilcolinesterasa que hacia la butirilcolinesterasa, mientras que la rivastigmina inhibe ambas enzimas con afinidad similar (Thomsen y otros, *Life Scie.* 1990, 46, 1553-58) y ciertos análogos de la fenserina son más selectivos hacia la butirilcolinesterasa (véanse, por ejemplo, Qian-sheng Yu y otros, *J Med Chem*, 1997, 40(18), 2895-2898 y el documento US 6.683.105).

El aumento de la transmisión colinérgica en el SNC por los AChEI actualmente disponibles confiere beneficio terapéutico a pacientes con demencias de tipo Alzheimer. La eficacia terapéutica puede ser medida por el grado de mejora en la disfunción cognitiva y otras anomalías neuroconductuales asociadas con estos trastornos usando escalas estandarizadas.

Desgraciadamente, sin embargo, ninguna de las medicaciones actualmente disponibles ofrece un beneficio más que clínicamente modesto para algunos pacientes que padecen cualquiera de los trastornos demenciales anteriormente mencionados, ni siquiera cuando estas medicaciones son administradas a su dosis máxima segura y tolerada. Este es el primer problema que limita el éxito de la terapia actual de demencias de tipo Alzheimer con AChEI.

Ensayos clínicos cuidadosamente efectuados de donepecilo (Rogers y otros, *Neurology* 1998, 50, 136-45; Winblad y otros, *Neurology*. 14 de agosto de 2001; 57(3):489-95), rivastigmina (Rösler y otros, *Brit. Med. J.* 1999, 318, 633-38; Farlow y otros, *Eur. Neurol.*, 2000, 44, 236-41) y galantamina (Raskind y otros, *Neurology*, 2000, 54, 2261-68; Tariot y otros, *Neurology*, 2000, 54, 2269-76) en pacientes con demencias de tipo Alzheimer demostraron beneficios pequeños, pero estadísticamente significativos, en mediciones cognitivas y globales relevantes para la demencia. La magnitud del efecto en ensayos clínicos fundamentales fue una mejora del orden de 2,8 puntos en la subescala cognitiva de 70 puntos de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog), o una mejora de 1-1,5 puntos en el Miniexamen del Estado Mental (MMSE) de 30 puntos en comparación con el placebo en el transcurso de seis meses. Las diferencias en mediciones globales evaluadas por la escala de 7 puntos de Impresión de Cambio Basada en Entrevistas con Clínicos (CIBIC) fueron del orden de 0,3-0,5 puntos en pacientes que recibían un AChEI en comparación con los que recibían placebo. La eficacia fue similar para los tres AChEI usados comúnmente. Los AChEI también parecen tener un efecto beneficioso en los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos en pacientes con demencias de tipo Alzheimer.

Un segundo problema que limita el éxito de la actual terapia de demencias de tipo Alzheimer con AChEI es que, incluso a las cantidades recomendadas, todos estos fármacos producen reacciones adversas que limitan la dosis, fundamentalmente por estimular en exceso los receptores colinérgicos periféricos de tipo muscarínico. En consecuencia, se producen signos y síntomas de disfunciones adversas gastrointestinales, pulmonares, cardiovasculares, urinarias y de otros sistemas. Estos efectos secundarios incluyen comúnmente, para los AChEI anteriormente mencionados tacrina, donepecilo, rivastigmina y galantamina: anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso; aumento de las secreciones bronquiales, disnea, broncoconstricción y broncoespasmo; bradicardia, anomalías de la conducción cardíaca supraventricular, vasodilatación, hipotensión, mareos y síncope; espasmo de la vejiga urinaria, mayor frecuencia e incontinencia urinaria; sofocos y diaforesis; fatiga, dolor de cabeza, lagrimeo, miosis, y pérdida de la visión binocular (Physicians' Desk Reference 2008, Thomson PDR, Montvale, Nueva Jersey).

Los efectos adversos documentados con mayor frecuencia de la rivastigmina, por ejemplo, son gastrointestinales, especialmente náusea. Aproximadamente la mitad de los pacientes que toman este fármaco en el intervalo de dosis orales terapéuticas recomendadas de 6-12 mg/día siente náuseas y aproximadamente un tercio vomita al menos una vez. Los vómitos fueron severos en un 2% de los pacientes tratados con rivastigmina, y fueron leves o moderados en un 14%. El 5% de los pacientes suspendieron la rivastigmina a causa de los vómitos, en comparación con menos del 1% con placebo. Un 17% de los pacientes informó de pérdida de apetito, y el peso declinó en un 25% durante la terapia con rivastigmina (con una media de 3 a 5 kilos). Presumiblemente, la anorexia, las náuseas y los vómitos inducidos por el fármaco contribuyen a la pérdida de peso observada. Estos efectos gastrointestinal adversos, así como otros que se producen con el tratamiento con AChEI, hacen difícil aumentar la dosificación de la rivastigmina por encima de 6 mg diarios en la mayoría de pacientes.

Los fenómenos adversos que acompañan el uso de los AChEI parecen reflejar fundamentalmente la excesiva estimulación de los receptores colinérgicos periféricos, especialmente los de tipo muscarínico (mAChR). Ya se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos, M1 a M5. La investigación en curso ha empezado a correlacionar la distribución y el papel fisiológico de estos receptores, así como a determinar la afinidad de unión de los fármacos con ellos. Por ejemplo, los receptores M1 se hallan en las neuronas posganglionares simpáticas (ganglios autónomos), en el tejido gástrico y en el plexo mientérico; están implicados en las secreciones de las glándulas salivares y del tracto gastrointestinal. Los receptores M2 están presentes en el músculo cardíaco y liso y han sido implicados en la regulación de las fuerzas contráctiles del músculo cardíaco auricular y en la velocidad de conducción del nodo auriculoventricular y, por ello, del ritmo cardíaco. Los receptores M2 también están presentes en el músculo liso gastrointestinal, así como en las células del músculo liso detrusor y en otras estructuras dentro de la pared de la vejiga. Los receptores M3 son el subtipo predominante de los receptores muscarínicos que arbitran la contracción del fondo del estómago, de la vejiga urinaria y de la tráquea. También están expresados en células glandulares, incluyendo las células parietales gástricas y en el músculo liso vascular, así como en el músculo liso

detrusor y en otras estructuras dentro de la pared de la vejiga. Los receptores M3 están implicados en la secreción de glándulas exocrinas, en la contractilidad del músculo liso, en la emesis, en la dilatación pupilar, en la ingestión de alimentos y el aumento de peso.

5 La caracterización de los subtipos de receptores muscarínicos sigue estando incompleta, especialmente en relación con los receptores M4 y M5, identificados más recientemente, y ahora parece mucho más compleja de lo originalmente previsto. Aún no se conoce plenamente la relación precisa entre un subtipo particular de receptor muscarínico y una función corporal específica o un síntoma particular de estimulación excesiva. Asimismo, muchos fármacos siguen estando incompletamente caracterizados con respecto a los perfiles de unión de sus receptores muscarínicos. No obstante, la evidencia disponible indica que muchos de los fenómenos adversos que se producen en asociación con la administración de niveles recomendados de dosis de cualquiera de los AChEI actualmente usados pueden estar vinculados con la estimulación de los subtipos actualmente reconocidos de receptor muscarínico periférico. En consecuencia, los antagonistas muscarínicos que se unen con la mayor afinidad a aquellos subtipos de receptor muscarínico que dan origen a los efectos adversos más severos inducidos por el AChEI en cualquier sujeto humano particular podrían resultar óptimos para ese individuo. Sin embargo, en concreto, dado que la acetilcolina interactúa con todos los subtipos de receptor muscarínico, generalmente se prefieren antagonistas muscarínicos no selectivos de subtipo como mejor planteamiento para la terapia clínica.

10 Los fenómenos adversos reducen significativamente la seguridad y la tolerabilidad de la terapia con AChEI. Los intentos por limitarlos en la práctica clínica ahora dependen del inicio del tratamiento con una dosis baja y aumentar luego la dosis lentamente. No obstante, en la práctica clínica actual, la dosificación del AChEI, a diferencia de la mayoría de los fármacos en el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica, está guiada principalmente por los efectos secundarios y no por los efectos terapéuticos. La administración de dosis mayores que las dosis recomendadas tiende a aumentar la frecuencia y la severidad de estos efectos secundarios, así como a introducir tipos adicionales de reacciones adversas. Estas incluyen las halladas generalmente con la administración de dosis elevadas de colinomiméticos. En vista de la frecuencia y de la potencial severidad de los efectos adversos de estas dosis elevadas, rara vez se superan intencionalmente las dosis orales máximas recomendadas de los AChEI en la práctica clínica.

15 El grado hasta el que los AChEI pueden atenuar la actividad de esta enzima en el SNC puede estimarse mediante ensayos de actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y niveles de proteínas afines en el LCR. Se documenta que las dosificaciones máximas recomendadas de estos fármacos normalmente logran una inhibición de la AChE de aproximadamente solo un 45% (sin un aumento concomitante en los niveles de proteína de AChE) en el SNC de Pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Brannan S y otros, ACNP 46th Annual Meeting, Programa nº 4. Boca Ratón Florida, 10 de diciembre de 2007 — “Brannan 2007”; Farlow M y otros, AAN Poster 2008; Davidsson P y otros, Neurosci Lett 2001; 300:157-60; Amici S y otros, Mech Ageing Dev 2001; 122:2057-62) y que la inhibición de la actividad de la AChE y la mejora cognitiva están significativamente correlacionadas (Giacobini y otros, J Neural Transm. Julio de 2002; 109(7-8):1053-65; Darreh-Shori T y otros, J Neural Trans 2006; 113:1791-801) y que, normalmente, debe lograrse un alto grado de bloqueo enzimático para un máximo efecto funcional (Jann y otros, Clin Pharmacokinet. 2002; 41(10):719-39 — “Jann 2002”).

20 Por otro lado, doblar la dosis de rivastigmina, lo cual se volvió clínicamente práctico cuando la administración de AChEI mediante comprimidos de liberación inmediata fue sustituida por parches dérmicos, lo que disminuyó los efectos secundarios al atenuar los niveles pico en sangre, aumentó significativamente la cantidad de mejora cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer sin aumentar los efectos secundarios.

25 Por ser limitantes de la dosis, estos efectos adversos también limitan la eficacia de la terapia de AChEI. Los estudios de la disfunción cognitiva humana en modelos animales indican una relación directa entre dosis y respuesta entre la cantidad de inhibición de la acetilcolinesterasa y el grado de mejora cognitiva (Bennett BM y otros, Neuropsychopharmacology. Marzo de 2007; 32(3):505-13). Se han extraído conclusiones similares en cuanto a los efectos de los AChEI en los síntomas cognitivos y conductuales en pacientes humanos con la enfermedad de Alzheimer (Jann 2002; Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. Int J Geriatr Psychiatry. Mayo de 2007; 22(5):456-67).

#### Técnica anterior

30 En un informe (Faber y otros, Am J Psychiatry 156:1, 1999, página 156 — “Faber 1999”) de cuatro pacientes en los que el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con el AChEI tacrina estaba complicado por efectos secundarios gastrointestinales colinérgicos periféricos, especialmente calambres, náusea, vómitos y diarrea, se describió el beneficio de paliar los efectos secundarios de un AChEI. Estos fenómenos adversos mejoraron por el uso complementario del anticolinérgico propantelina (Pro-Banthine®) a 7,5 a 15 mg tomado cuatro veces al día. En función de estos resultados, los autores recomendaron el uso complementario de propantelina en pacientes con efectos colinérgicos gastrointestinales adversos por los inhibidores de la colinesterasa.

35 No obstante, la aplicación anteriormente mencionada del concepto general de mejora del tratamiento de las demencias de tipo Alzheimer proporciona solo un beneficio limitado a pacientes que padecen estos trastornos. La propantelina tiene inconvenientes que descartan la utilidad clínica general en esta aplicación. Así, este

anticolinérgico y otros de su tipo, tales como el bromuro de metantelina, no logran perfeccionar la materialización del potencial terapéutico de este planteamiento. Hay cuatro problemas principales relativos al anticolinérgico seleccionado para ser usado por Faber y otros,: (1) el espectro del bloqueo efectivo de los receptores muscarínicos estuvo limitado únicamente a los que paliaban los efectos secundarios gastrointestinales; (2) la duración de la acción del anticolinérgico fue demasiado corta para el uso práctico actual en pacientes dementes de alta atipicidad; (3) el propio anticolinérgico dado a la dosis máxima recomendada puede producir efectos adversos que aparecen además de los del AChEI; y (4) este informe no revela ni sugiere que, reduciendo los fenómenos adversos, pudiera ser posible aumentar la dosis del AChEI y mejorar así la eficacia.

En particular, en cuanto al problema (1) anterior, en la medida en la que la propantelina seleccione como diana la función secretora y de motilidad gastrointestinal y/o, más bien, bloquee selectivamente los receptores M1 en el tracto gastrointestinal, carecería de eficacia para mitigar muchos de los efectos secundarios de las terapias inhibitoras de la colinesterasa, a causa de su limitada capacidad para inhibir los efectos de la estimulación, inducida por el AChEI, de otros subtipos de receptores muscarínicos, especialmente los de los subtipos M2 y M3, localizados en diversos sitios fuera del SNC.

La hiperestimulación de receptores muscarínicos periféricos de subtipo M2, tal como se produce durante el tratamiento con AChEI, contribuye a efectos secundarios cardiovasculares que se producen frecuentemente, tales como bradicardia, hipotensión, palpitaciones, fibrilación auricular y otras afecciones de conducción cardíaca supraventricular. Cualquiera de estas afecciones podría contribuir a la aparición de mareos y síncope con los AChEI. Asimismo, la hiperestimulación de receptores muscarínicos periféricos de subtipo M3, tal como se produce durante el tratamiento con AChEI, también puede contribuir a efectos secundarios de los AChEI que se producen con tanta frecuencia como hipotensión, mareos y síncope (debido a la vasodilatación), así como disnea (debido a la broncoconstricción pulmonar), anorexia, dispepsia, pérdida de peso y calambres abdominales (debido a la mayor motilidad intestinal); incontinencia urinaria (debido a la dilatación del esfínter); y diaforesis (debido a la hipersecreción de la glándula exocrina). Según hizo notar el artículo de 1999 citado anteriormente de Faber, que usó la dosis máxima recomendada, los efectos adversos de la propantelina pueden incluir comúnmente taquicardia, estreñimiento, visión borrosa, sequedad de boca y retención urinaria. Cada uno de estos complica los problemas de seguridad y tolerabilidad y reduce la calidad de vida de seres humanos ancianos que normalmente manifiestan una demencia de tipo Alzheimer.

Desgraciadamente, además del problema de que algunos fármacos de este tipo tengan una duración de acción corta, los fármacos que actúan bloqueando la transmisión colinérgica generalmente podrían mitigar los efectos secundarios colinérgicos, pero a la vez reducirían el beneficio terapéutico de la terapia con AChEI a causa de su capacidad de bloquear los receptores colinérgicos centrales. Ciertamente, los fármacos anticolinérgicos que entran en el SNC están generalmente contraindicados en pacientes con demencia de tipo Alzheimer en vista de su potencial de exacerbar la disfunción cognitiva. Además, pueden causar, entre diversos efectos adversos notados especialmente en los ancianos, sequedad de boca, dilatación pupilar con alteraciones visuales y riesgo de glaucoma de ángulo cerrado agudo, secreciones bronquiales reducidas, con mayor peligro de infección pulmonar, secreciones gástricas disminuidas con una merma de la absorción de alimentos, motilidad gástrica reducida con íleo paralítico, pseudoobstrucción y estreñimiento, retención urinaria, desorientación, agitación, alucinaciones y delirio, alteraciones de la conducción cardíaca y taquiarritmias supraventriculares, exacerbación de la angina y deficiencia cardíaca congestiva, y discapacidad termorreguladora.

El documento US 5.837.724 da a conocer un procedimiento para la mejora de la cognición que comprende la administración de darifenacina anticolinérgica, químicamente 2-[1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]pirrolidin-3-il]-2,2-difenil-acetamida, y también da a conocer composiciones que comprenden darifenacina y un AChEI, por lo que el uso de un AChEI en terapia combinada puede ser particularmente beneficioso, y puede tener un efecto sinérgico. Sin embargo, ese documento solo proporciona una comparación de la darifenacina con oxibutinina (sin un AChEI) en pacientes con incontinencia de urgencia. Además, la darifenacina es un agente antimuscarínico M3 selectivo (C. R Chapple y otros, Expert Opin Investig Drugs. Noviembre de 2004; 13(11):1493-500), por lo que la paliación de los efectos secundarios colinérgicos de los AChEI debe ser parcial únicamente, debido a su capacidad limitada para inhibir los efectos gastrointestinales y cardíacos de la estimulación de los receptores de subtipo M1 y M2, respectivamente, situados fuera del SNC.

El documento WO 2004/069246 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden varios AChEI y agentes anticolinérgicos de bloqueo de receptores muscarínicos que no pueden cruzar la barrera hematoencefálica, siendo dichas composiciones capaces de reducir los efectos secundarios gastrointestinales sin reducir el tratamiento en la demencia senil, ampliando así el uso de los AChEI para el tratamiento de la demencia senil. Ese documento cita como fármacos anticolinérgicos el bromuro de propantelina, el metilbromuro de escopolamina, el yoduro de isopropamida, el valetamato, el metobromuro y el metonitrato de escopolamina, el metonitrato de atropina, el bromuro de diponio, el bromuro de pipenzolato, el bromuro de pentienato, el metobromuro de benactizina y el sulfato de dibutolina, pero las composiciones específicamente descritas están todas hechas con bromuro de propantelina como agente anticolinérgico, el cual, debido a su corta duración de acción, es tomado cuatro veces al día, en comparación con la administración una o dos veces al día de los agentes anticolinérgicos usados según la presente invención y necesitadas para ancianos de alta atipicidad que padecen demencias de tipo Alzheimer. En particular, el

citado documento ni revela ni sugiere que ciertos fármacos anticolinérgicos puedan mejorar el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer, no solo en términos de aminorar los efectos secundarios, sino también en términos de aumentar la eficacia en los síntomas de la demencia.

5 Por último, en una serie de documentos, A.K. Gunnar Aberg da a conocer el uso del anticolinérgico trospio para tratar la incontinencia urinaria (documento US 2005/0043342, ahora patente estadounidense nº 6.974.820), trastornos de los músculos lisos en pacientes que padecen trastornos de la contractilidad cardiaca (documento US 2007/0004766) y pacientes con trastornos de los músculos lisos que padecen trastornos de memoria (documento US 2006/0293356). Según este último documento, los trastornos de músculos lisos en pacientes que padecen un trastorno de memoria pueden ser tratados con trospio mientras se evitan trastornos de memoria inducidos por fármacos o el empeoramiento de trastornos existentes de la memoria inducido por fármacos. Aunque ese documento afirma que los AChEI tienen efectos opuestos a los de los fármacos anticolinérgicos comunes, ni menciona ni sugiere la posibilidad de mejoría de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer combinando un AChEI y trospio.

15 Después de la publicación de Faber de 1999, se han publicado otros estudios referentes a la seguridad y a la capacidad de penetración de la barrera hematoencefálica de los agentes anticolinérgicos.

Por ejemplo, en una reseña sobre la disfunción de la vejiga en sujetos con demencia y enfermedad de Alzheimer, Schultz-Lampel, Urologe (A), 2003, 42, 1579-1587, ilustran la base del diagnóstico y las posibilidades de terapia. Entre otras clases posibles de fármacos, el autor cita oxibutinina, la propiverina, la tolterodina y el cloruro de trospio, siendo el último capaz de evitar complicaciones del SNC. En esa monografía no se cita ningún AChEI.

20 En un estudio aleatorizado prospectivo, Takeda y otros, 33rd Annu. Meet. Int. Continence Soc., 5-9 de octubre de 2003, Resumen 166 ("Takeda 2003"), documentan los efectos de los anticolinérgicos clorhidrato de propiverina y clorhidrato de oxibutinina en las funciones cognitivas, los síntomas urinarios, las funciones urinarias y en el impacto del cuidador en pacientes dementes ancianos con incontinencia urinaria. En ese estudio no son citados los AChEI. Los autores concluyen que el clorhidrato de propiverina y el clorhidrato de oxibutinina tuvieron efectos beneficiosos tanto en la función cognitiva como en la incontinencia urinaria, así como en las responsabilidades y la calidad de vida de los cuidadores. En ese documento no se cita ningún AChEI. Scheifer y otros, Clinical Therapeutics, 2004, 27(2), 144-153, describen los efectos adversos sobre el SNC de fármacos anticolinérgicos usados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en los ancianos. En ese documento no se cita ningún AChEI.

30 En una reseña sobre los anticolinérgicos actualmente recetados en pacientes con vejiga hiperactiva (Der Urologe, 2006, 7, 830-833), H. Madersbacher dedicó atención particular a la influencia de la farmacocinética/farmacodinámica en el perfil de fenómenos adversos, incluyendo los posibles efectos secundarios sobre el SNC. En particular, según ese autor, la tolterodina en combinación con los AChEI empeoró drásticamente la situación cognitiva en pacientes geriátricos al inducir situaciones delirantes que disminuyeron tras la suspensión del tratamiento.

35 En un estudio farmacológico en ratones usando tolterodina oral, Cappon y otros, Eur. J. Pharmacol., 2008, 579, 225-228, observaron que el fármaco objeto de ensayo no tenía ningún efecto en la memoria en el modelo murino de evitación pasiva y concluyeron que la tolterodina no perturba la función cognitiva en situaciones de ensayo. En ese documento no se cita ningún AChEI.

40 Siegler y otros, Clin Pharmacol Ther 2004; 75, 484-488 ("Siegler y otros, 2004") estudiaron el tratamiento de la incontinencia urinaria con anticolinérgicos en pacientes que tomaban inhibidores de la colinesterasa para la demencia. Los autores concluyen que puede ser apropiado recetar conjuntamente anticolinérgicos e inhibidores de la colinesterasa para pacientes con demencia que tengan problemas por los efectos de la inestabilidad detrusora y que la combinación es un medio imperfecto, pero a menudo efectivo de la terapia dirigida al sitio en ausencia de medicaciones verdaderamente específicas al órgano.

45 En resumidas cuentas, la bibliografía ni revela ni sugiere que se aproveche la mitigación de los efectos secundarios descubierta por Faber en 1999, lograda con propantelina y confirmada por estudios adicionales, para mejorar la magnitud y/o la duración de la respuesta terapéutica a un AChEI, marginal si no, al permitir el aumento de las dosis de dicho AChEI y, concurrentemente, al mejorar la función neuroconductual y la calidad de vida. Hasta este momento no se ha hecho tentativa alguna en esta dirección.

50 No obstante, hubo y continúa habiendo una urgente necesidad de mejorar el régimen posológico de los AChEI para permitir una mejora sustantiva en los síntomas de las demencias de tipo Alzheimer.

#### Sumario de la invención

55 Considerando los resultados de los estudios publicados anteriormente citados en modelos animales de la función cognitiva humana que indican una relación dosis-respuesta entre la cantidad de los AChEI y el grado de mejora cognitiva lograda en el intervalo de dosis clínicamente relevante, se ha dado por sentado que, si se pudieran reducir o eliminar los efectos secundarios, limitadores de las dosis, de los AChEI, entonces la administración de mayores dosis podría proporcionar un aumento muy necesario de la cantidad del efecto terapéutico y prolongar la duración de

la acción del fármaco mientras, al mismo tiempo, no tendría ningún efecto perjudicial significativo en la seguridad o la tolerabilidad.

5 El planteamiento terapéutico según la presente invención invierte el planteamiento enseñado en la técnica anterior, en el sentido de que permite un aumento del efecto terapéutico del AChEI (es decir, un aumento en la eficacia) contrarrestando globalmente de manera concurrente sus efectos secundarios, en lugar de combatir sus efectos secundarios, sin disminuir apreciablemente la actividad central de los AChEI, pero sin aumentar su eficacia, según enseña la técnica anterior, en particular el documento WO 2004/069246.

10 Así, se ha hallado que es realmente posible maximizar los efectos de los AChEI en la mejora de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer en un paciente que padezca dichos síntomas administrando a dicho paciente dicho AChEI en combinación con nsPACHA específicos, es decir, con un agente anticolinérgico que, en gran medida, si no completamente, está excluido del SNC, que actuará con afinidad elevada como un antagonista farmacológico directo en todos los receptores muscarínicos de la acetilcolina, a dosis que no es probable que introduzcan efectos secundarios adicionales.

15 Se ha hallado con sorpresa que, mediante el tratamiento combinado de la invención con nsPACHA/AChEI, se logra la maximización de la eficacia colinomimética con dosis mayores de AChEI que las actualmente máximas toleradas y con dosis de nsPACHA iguales o incluso menores que las usadas actualmente para la terapia anticolinérgica, sin aparición de efectos periféricos colinérgicos adversos clínicamente significativos.

20 Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacológicamente activa de AChEI específicos y una cantidad farmacológicamente activa de los nsPACHA específicos de la invención, mezclados con vehículos farmacéuticos, mejoran los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer en pacientes que padecen dichos síntomas, incluso en el caso de pacientes a los que se les ha retirado o ya no responden a la terapia con AChEI por la severidad de los efectos secundarios, garantizando así no solo una mejora de la calidad de vida de los pacientes, sino también una mejora objetiva y anteriormente no materializada de sus síntomas.

#### Descripción detallada

25 La presente invención propone un procedimiento mejorado para aumentar la eficacia de las terapias colinérgicas convencionales para demencias de tipo Alzheimer mitigando los fenómenos adversos comunes de los tratamientos colinomiméticos de dichas demencias de tipo Alzheimer que surgen como consecuencia de la estimulación concomitante de los receptores colinérgicos en el SNP. Los fármacos que actúan inhibiendo selectivamente la activación de todos los receptores muscarínicos en el SNP, pero no en el SNC, como resultado de la terapia colinomimética, tienen el potencial de reducir los efectos adversos, de modo que puedan administrar dosis colinomiméticas mayores, que llevan a una eficacia mayor y más prolongada en el tratamiento contra la demencia, con menos efectos secundarios arbitrados periféricamente. Combinando una liberación prolongada colinomimética con un anticolinérgico periférico que tenga una duración ventajosa de acción farmacológica, en una forma posológica unitaria, también se logran los beneficios para los pacientes de una duración de acción aún mayor.

30 Así, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para aumentar la dosis máxima tolerada de inhibidores específicos de la acetilcolinesterasa en un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer sin efectos adversos concurrentes apreciables, que comprende la administración a dicho paciente dicho AChEI en combinación con los agentes anticolinérgicos periféricos no selectivos (nsPACHA) específicos de la invención, por lo que se logra una mejor inhibición de la acetilcolinesterasa en el SNC de dicho paciente y mejoran los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer en dicho paciente.

La expresión "nsPACHA" indica en la presente memoria que dicho o dichos nsPACHA se seleccionan del grupo constituido por solifenacina, propiverina, oxifenciclimina y sus sales farmacéuticamente aceptables, tolterodina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma y compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1.

45 La expresión "AChEI" indica en la presente memoria que dicho o dichos AChEI(s) se seleccionan del grupo constituido por tacrina, donepecilo, rivastigmina, galantamina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también proporciona el uso de un agente anticolinérgico periférico no selectivo (nsPACHA) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de demencias de tipo Alzheimer en combinación con un AChEI, por lo que aumenta la dosis máxima tolerada de dicho AChEI, se logra un grado mayor de inhibición de la acetilcolinesterasa en el SNC y mejoran los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer hasta un grado mayor sin efectos adversos concurrentes apreciables.

La eficacia de los nsPACHA en la mejora de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer es debida al hecho de que dichos nsPACHA permiten el incremento de las dosis terapéuticas de todos los AChEI hasta un factor de 4.

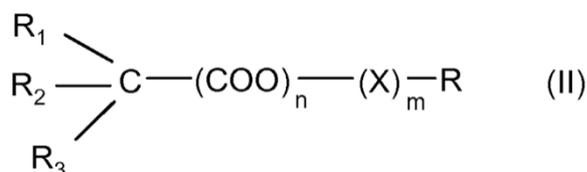
55 Los AChEI ventajosos son los actualmente usados o sometidos a ensayo para esta indicación, tales como 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina (tacrina); (6)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona (donepecilo) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el clorhidrato, el (S)-N-etil-N-metil-3-[1-

(dimetilamino)etil]-fenil carbamato (rivastigmina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el (2*R*,3*R*)-tartrato ácido y el 4*a*S,6*R*,8*a*S-3-metoxi-11-metil-4*a*,5,9,10,11,12-hexahidroxi-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e*,*f*]benzazepin-6-ol (galantamina).

Los AChEI preferentes son el clorhidrato de donepecilo, el (2*R*,3*R*)-tartrato ácido de rivastigmina y la galantamina.

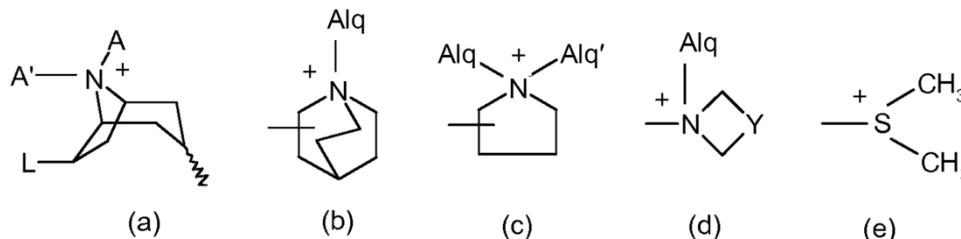
- 5 Ventajosamente, los nsPACHA usados son los nsPACHA a base de amonio cuaternario, los nsPACHA a base de sulfonio, (1*S*)-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1*H*)-iso-quinolincarboxilato (solifenacina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, 1-metilpiperidin-4-il) 2,2-di(fenil)-2-propoxiacetato (propiverina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, 1,4,5,6-tetrahidro-1-metilpirimidin-2-il-metil α-ciclohexil-α-hidroxi-α-fenilacetato (oxifenciclimina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, (i>R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina (tolterodina) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, dichos nsPACHA son compuestos con una duración de acción de al menos 6 horas, ventajosamente de 8 a 24 horas, más ventajosamente de 10 a 24 horas, preferentemente de 12 a 24 horas, aunque pueden usarse con éxito nsPACHA que tengan una duración de acción apropiada correspondiente a la duración de acción del AChEI administrado concomitantemente.

- 15 Los nsPACHA a base de amonio cuaternario o los nsPACHA a base de sulfonio particularmente ventajosos son compuestos de fórmula II



en la que:

- R es un radical seleccionado del grupo constituido por los de fórmulas (a)-(e)



- 20 siendo A metilo y siendo A' un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 2-fluoroetilo, o formando A y A' una cadena de 1,4-butileno o 1,5-pentileno, siendo L hidrógeno o metoxi, siendo Alq y Alq' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cada uno, y siendo Y un radical bivalente seleccionado del grupo constituido por 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno y 2-oxa-1,3-propileno; siendo el correspondiente contraion un anión farmacéuticamente aceptable, tal como un anión de cloro, bromo, yodo, tartrato, tartrato ácido, succinato, maleato, fumarato, sulfato, sulfato ácido o metilsulfato;

- 25 - n y m, independientemente, son cero o 1,
- X es un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 2-tienilo y, cuando R es un radical (a), cada uno también representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 30 - R<sub>3</sub> es H u OH o, solo cuando R es un radical (a), también un grupo COOAlq, siendo Alq un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Los nsPACHA ejemplares de la anterior fórmula II usados para preparar medicamentos para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer en combinación con los AChEI son:

- 35 - metilbromuro de anisotropina [R = (a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L = H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>= H];
- bromuro de ciclotropio [R = (a), A=CH<sub>3</sub>, A'=isopropilo, L = H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>= fenilo; R<sub>2</sub>= ciclopentilo; R<sub>3</sub>= H];
- bromuro de flutropio [R = (a), A= CH<sub>3</sub>, A'= 2-fluoroetilo, L = H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= fenilo; R<sub>3</sub>= OH];
- 40 - metilbromuro de homatropina [R = (a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L = H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>= R<sub>3</sub>= H];
- bromuro de sintropio; [R = (a), A= CH<sub>3</sub>, A'=isopropilo, L = H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>= H];

- metilsulfato de tematropio [R = (a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L= H; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>= COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>= H];
- bromuro de tropenzilina [R = (a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L = metoxi; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=fenilo, R<sub>3</sub>=OH];
- 5 – cloruro de trospio [R = (a), A + A' = 1,4-butileno, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=fenilo; R<sub>3</sub>= OH];
- bromuro de clidinio [R = (b)-3-, Alq = metilo; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=fenilo; R<sub>3</sub>=OH];
- bromuro de droclidinio [R = (b)-3-, Alq = metilo; n=1; m=0; R<sub>1</sub>= fenilo; R<sub>2</sub>= ciclopentilo; R<sub>3</sub>= OH];
- 10 – bromuro de benzilonio [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = etilo; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=fenilo; R<sub>3</sub>=OH];
- bromuro de benzopirronio [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = metilo; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= fenilo; R<sub>3</sub>= OH];
- 15 – bromuro de ciclopirronio [R = (c)-3-, Alq = metilo and Alq' = etilo; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub>=ciclopentilo; R<sub>3</sub>= H];
- bromuro de glicopirronio (glicopirrolato) [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = metilo; n=1; m=0; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub>= ciclopentilo; R<sub>3</sub>= H];
- 20 – bromuro de heteronio [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = metilo n = 1; m = 0; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub>= 2-tienilo; R<sub>3</sub>= OH];
- bromuro de hexopirronio [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = metilo; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub>= ciclohexilo; R<sub>3</sub>= H];
- 25 – bromuro de oxipirronio [R = (c)-2-, tanto Alq como Alq'=metilo; n = 1; m = 1; X= 1,2-etileno; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>=ciclohexilo; R<sub>3</sub>=OH];
- bromuro de ritopirronio [R = (c)-3-, tanto Alq como Alq' = metilo; n = 1; m = 0; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub>= ciclopentilo; R<sub>3</sub>=OH];
- 30 – yoduro de etipirio [R = (d), Alq= metilo, Y=1,2-etileno; n=1; m=1; X =1,2-etileno; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub>= fenilo; R<sub>3</sub>= OH];
- metilsulfato de fenclexonio [R = (d), Alq=CH<sub>3</sub>, Y=1,3-propileno; n=0; m=1; X=1,2-etileno; R<sub>1</sub>= fenilo; R<sub>2</sub>=1-ciclohexenilo; R<sub>3</sub>= H];
- 35 – cloruro de triciclamol (metacloruro de prociclidina) [R = (d), Alq=metilo, Y=1,2-etileno; n=0; m=1; X=1,2-etileno; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>=ciclohexilo; R<sub>3</sub>=OH];
- yoduro de tiemonio [R = (d), Alq=metilo, Y=2-oxa-1,3-propileno; n=0; m=1; X=1,2-etileno; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>=2-tienilo; R<sub>3</sub>= OH];
- 40 – yoduro de hexasonio [R = (e); n =1; m =1; X =1,2-etileno; R<sub>1</sub> = fenilo; R<sub>2</sub> = ciclohexilo; R<sub>3</sub> = H]; y
- yoduro de oxysonio [R = (e); n=1; m=1; X=1,2-etileno; R<sub>1</sub>=fenilo; R<sub>2</sub>=ciclohexilo; R<sub>3</sub>=OH].

45 Los nsPACHA preferidos son el cloruro de azoniaspiro[3β-benziloiloxi-(1α,5α)-nortropano-8,1'-pirrolidina] (fórmula II, A+A' = 1,4-butileno), descrito en el documento US 3.480.626, conocido por su nombre internacional no patentado cloruro de trospio, las sales tartrato, maleato, fumarato y succinato de trospio; la solifenacina, descrita en el documento US 6.017.927 y el compuesto de la misma con ácido succínico —la propiverina—, descrito en el documento DD 106643, y el clorhidrato del mismo —la oxifenciclimina—, descrito en el documento GB 795758, y el clorhidrato del mismo —la tolterodina—, descrito en el documento US 5.382.600, y el tartrato ácido del mismo. El documento US 2006/0293356 cita otras sales farmacéuticas aceptables de trospio, en particular las creadas con los ácidos succínico y tartárico. El trospio es un nsPACHA de acción prolongada cuya cantidad absorbida tiene una vida media en el plasma de aproximadamente 18 horas.

55 El hecho de que los nsPACHA permitan el aumento de las dosis terapéuticas máximas toleradas de los AChEI es resultado de un estudio farmacocinético y farmacodinámico controlado y aleatorizado de seguridad y tolerabilidad de un agente AChEI solo, tal como rivastigmina, y con un nsPACHA, tal como cloruro de trospio, en voluntarios normales.

60 Se usan formas posológicas orales estándar autorizadas tanto de rivastigmina [como (2R,3R)-tartrato ácido] como de cloruro de trospio (denominado simplemente "trospio" en el estudio). Los comprimidos de placebo de trospio son esencialmente idénticos en aspecto a los comprimidos de trospio estándar. Todos los fármacos son administrados oralmente, una vez al día por la mañana.

El objetivo primario del estudio es determinar la dosis máxima tolerada (MTD) del AChEI representativo de rivastigmina como monoterapia, es decir, cuando la rivastigmina es administrada sola a dosis diarias que oscilan entre 3 mg y 36 mg, y como terapia combinada, es decir, cuando la rivastigmina es administrada junto con el nsPACHA representativo de trospio, administrado oralmente, a dosis diarias de 20 o 40 mg.

- 5 El objetivo secundario del estudio es determinar la capacidad del trospio para afectar a la actividad del EEG cuando es dado con la MTD de rivastigmina.

Este es un estudio no terapéutico ciego aleatorizado de dosis crecientes en grupos cruzados y paralelos, controlado por placebo realizado en 36 sujetos en un único centro durante hasta 14 días. En las revisiones de pacientes, se llevan a cabo en todo el estudio procedimientos médicos, que incluyen el historial clínico, el reconocimiento físico, signos vitales y pruebas de laboratorio, a intervalos regulares especificados previamente, y una visita de seguimiento 7 días después de la última administración del fármaco. Se obtiene un EEG 5 horas después de la administración de la primera dosis de trospio y de la última. Durante el estudio, se administran oralmente a las 8 de la mañana dosis diarias únicas tanto de rivastigmina o placebo de rivastigmina como de trospio o placebo de trospio. Todos los sujetos son mantenidos sin nada por boca (NPO) durante las 8 horas previas y hasta 4 horas después de la administración del fármaco. Las dosis diarias de tartrato ácido de rivastigmina comienzan con 3 mg y pueden oscilar hasta 36 mg (en rivastigmina base) en pequeños incrementos, según se considere clínicamente apropiado; las dosis diarias de trospio comienzan con 20 mg y pueden aumentar hasta 40 mg, según sea clínicamente apropiado.

Los sujetos tienen edades entre 18 y 80 años, inclusive, que se considera que tienen buena salud general. No se permite ninguna medicación concomitante, salvo aquellas que se sabe que ni entran en el sistema nervioso central ni afectan periféricamente a la función colinérgica y son dadas a dosis estables a lo largo del estudio.

La seguridad y la tolerabilidad son evaluadas en función de experiencias clínicas adversas (AE), signos vitales (presión sanguínea sistólica y diastólica sentado; número radial de pulsaciones), ECG de 12 derivaciones, pruebas de laboratorio incluyendo análisis de orina y reconocimiento físico. Específicamente en relación con las AE de la rivastigmina, siempre se evalúa lo siguiente: anorexia, náusea, vómitos. En relación con las AE del trospio, siempre se evalúa lo siguiente: sequedad de boca, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, visión borrosa, dolor de cabeza, mareos, somnolencia y confusión.

Para la evaluación farmacocinética se extraen muestras de sangre venosa los días de estudio cuando se da la rivastigmina a su MTD como monoterapia y cuando se da la rivastigmina a su MTD con trospio (en teoría, los días de 5 y 11 del estudio) para medir las concentraciones de ambos fármacos en suero 75 minutos después de su administración oral.

El análisis de las medidas objetivas primaria y secundaria se lleva a cabo tanto en la población a la que se tiene intención de tratar (ITT) como en los que completan el estudio. La población ITT incluye a todos los sujetos aleatorizados que han recibido todas las evaluaciones de referencia y al menos una evaluación posterior a la aleatorización.

- 35 Para el uso previsto, el nsPACHA se formula en composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo de las mismas, dicho nsPACHA mezclado con un vehículo farmacéutico.

El nsPACHA está presente en una cantidad que reduce efectos adversos arbitrados periféricamente que serían causados por la administración de una dosis de AChEI suficiente para paliar de forma máxima la demencia asociada a la enfermedad y otros síntomas neuroconductuales.

- 40 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para inducir una mayor inhibición de la acetilcolinesterasa en el SNC de un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer, tomando dicho paciente una dosis de inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI) mayor que la dosis máxima tolerada, que comprende, como ingrediente activo, un agente anticolinérgico periférico no selectivo (nsPACHA) mezclado con un vehículo farmacéutico. Así, mediante tal inducción de mayor inhibición de la acetilcolinesterasa, no obtenible de otra manera cuando se toman AChEI solos, mejoran más los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer en dichos pacientes.

Ventajosamente, estas composiciones farmacéuticas comprenden el ingrediente activo de nsPACHA en una cantidad del 20% al 200% de la dosificación usada en las composiciones actualmente utilizadas para el tratamiento de trastornos tales como calambres gastrointestinales, espasmos en la vejiga, asma, cinetosis, espasmos musculares y trastornos contráctiles de músculos lisos. Las composiciones preparadas usando los nsPACHA según la presente invención permiten la administración de 1,5 hasta 4 veces la dosis máxima tolerada de AChEI a pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer sin síntomas clínicamente significativos de hiperestimulación del sistema colinérgico periférico.

- 55 Las composiciones son formuladas preferentemente en formas de dosificación unitaria para su administración oral o parenteral, en particular transdérmica, en las que el ingrediente activo está mezclado con un vehículo farmacéutico.

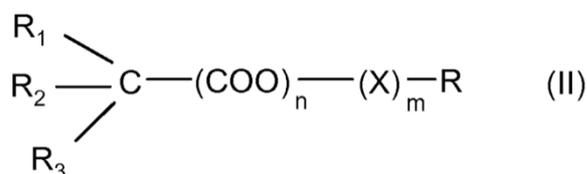
Las composiciones farmacéuticas preparadas usando los nsPACHa según la presente invención están indicadas en el tratamiento de los síntomas de las demencias de tipo Alzheimer para mejorar en mayor grado dichos síntomas permitiendo un aumento de las dosis actualmente usadas de un AChEI, administrado concurrente o secuencialmente con ellos, sin los efectos secundarios que dificultarían dicho aumento de dichas dosis terapéuticas.

5 Las composiciones farmacéuticas preferidas para la administración oral que usan cloruro de trospio como ingrediente activo preferente pueden contener de 4 a 40 mg, preferentemente de 10 a 40 mg, de dicho ingrediente activo en formulaciones de LI, o de 15 a 120 mg, preferentemente de 30 a 120 mg, en formulaciones de LP. Dichas composiciones farmacéuticas preferentes permiten la administración concurrente o secuencial, por ejemplo, de 5 a 40 mg de clorhidrato de donepecilo, de 3 a 20 mg de tartrato de rivastigmina o de 8 a 40 mg de galantamina sin efectos secundarios apreciables.

Según una realización ventajosa, las composiciones farmacéuticas preparadas usando los nsPACHa según la presente invención están presentes en formas unitarias que también contienen otros ingredientes activos, en particular un AChEI que actúa como agente colinérgico en el SNC para mejorar los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer, en una cantidad suficiente para paliar de forma máxima los síntomas neuroconductuales asociados con la enfermedad, con mínimos efectos adversos asociados con el tratamiento.

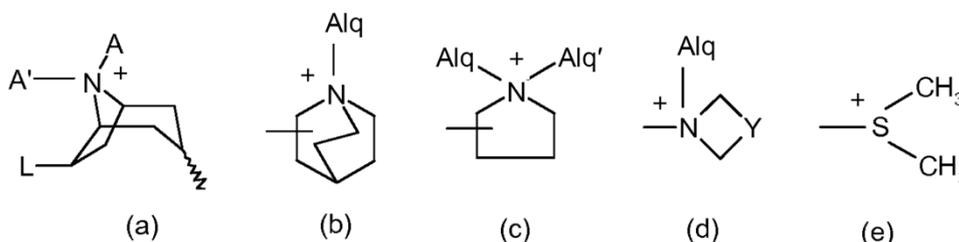
Así, es otro objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica unitaria que comprende:

(a) un nsPACHa seleccionado del grupo constituido por solifenacina, sales farmacéuticamente aceptables de solifenacina, propiverina, sales farmacéuticamente aceptables de propiverina, oxifenciclina, sales farmacéuticamente aceptables de oxifenciclina, tolterodina, sales farmacéuticamente aceptables de tolterodina y compuestos de amonio cuaternario o sulfonio de fórmula (II)



en la que:

– R es un radical seleccionado del grupo constituido por los de fórmulas (a)-(e)



siendo A metilo y siendo A' un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 2-fluoroetilo, o formando A y A' una cadena de 1,4-butileno o 1,5-pentileno, siendo L hidrógeno o metoxi, siendo Alq y Alq' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cada uno, y siendo Y un radical bivalente seleccionado del grupo constituido por 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno y 2-oxa-1,3-propileno; siendo el correspondiente contraion un anión farmacéuticamente aceptable;

– n y m, independientemente, son cero o 1,  
 30 – X es un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),  
 – R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 2-tienilo y, cuando R es un radical (a), cada uno también representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 35 – R<sub>3</sub> es H u OH o, solo cuando R es un radical (a), también un grupo COOAlq, siendo Alq un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

(b) un AChEI seleccionado del grupo constituido por tacrina, donepecilo, rivastigmina, galantamina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

mezclada con al menos un vehículo farmacéutico.

La composición farmacéutica para mejorar el tratamiento de demencias humanas de tipo Alzheimer según la presente invención puede comprender una mezcla de un nsPACHA [componente (a)] y de un AChEI [componente (b)], estando presente el componente (b) en una cantidad suficiente para paliar de forma máxima los síntomas neuroconductuales asociados con la enfermedad y estando presente el componente (a), que no penetra apreciablemente las barreras hematoencefálicas, en una segunda cantidad que reduce los efectos adversos arbitrados periféricamente que serían causados por el AChEI si fuera administrado sin el nsPACHA acompañante.

Unas nsPACHA ventajosas son la solifenacina y sus sales, la propiverina y sus sales, la oxifenciclina y sus sales y las sales de amonio cuaternario y las sales de sulfonio de la anterior fórmula II, tales como sales cuaternarias de homatropina, sales cuaternarias de anisotropina, sales cuaternarias de trospio, sales cuaternarias de clidinio, sales cuaternarias de benzilonio y sales cuaternarias de glicopirronio.

El componente (a) preferente es una sal farmacéuticamente aceptable de trospio, especialmente cloruro de trospio, succinato, maleato, fumarato o tartrato, una sal farmacéuticamente aceptable de solifenacina, especialmente su compuesto con ácido succínico 1:1, una sal farmacéuticamente aceptable de propiverina, especialmente su clorhidrato, una sal farmacéuticamente aceptable de oxifenciclina, especialmente su clorhidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de tolterodina, especialmente su L-tartrato ácido.

Componentes (b) ventajosos son 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina (tacrina), (6)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil] metil]-1H-inden-1-ona (donepecilo) y sus sales farmacéuticamente aceptables, (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenil carbamato (rivastigmina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y 4aS,6R,8aS-3-metoxi-11-metil-4a,5,9,10,11,12-hexahidroxi-6H-benzofuro[3a,3,2-e,f]benzazepin-6-ol (galantamina).

Los AChEI ventajosos incluyen los que ahora forman parte del cuidado estándar de pacientes que padecen una demencia de tipo Alzheimer y que también son usados de forma generalizada de manera no regulada para otros trastornos progresivos crónicos diversos de la función cognitiva. Los AChEI tienen como mecanismo de acción general la mejora de la neurotransmisión arbitrada por la acetilcolina. Todos actúan en el SNC humano aumentando y prolongando la disponibilidad de la acetilcolina inhibiendo su enzima degradadora —la acetilcolinesterasa—, tales como el donepecilo; las sales farmacéuticamente aceptables de donepecilo, especialmente el clorhidrato del mismo; la rivastigmina; las sales farmacéuticamente aceptables de rivastigmina, especialmente el tartrato ácido de la misma; y la galantamina; y las sales farmacéuticamente aceptables de galantamina.

El componente (b) preferente es un AChEI seleccionado del grupo constituido por tacrina; clorhidrato de donepecilo; (2*R*,3*R*)-tartrato ácido de rivastigmina (tartrato de rivastigmina); galantamina, prefiriéndose en particular los tres últimos compuestos. Según se ha descrito anteriormente, estos AChEI varían en sus perfiles farmacológicos y en sus afinidades hacia los AChE y la butirilcolinesterasa.

La dosis del componente (b) puede variar según la potencia intrínseca inhibidora de la acetilcolinesterasa de dicho componente. Ventajosamente, dicha dosis es de 1,5 veces a 4 veces mayor que la máxima tolerada actualmente usada cuando se administra solo el mismo AChEI.

En las formas unitarias de la presente invención, para una liberación inmediata o una liberación prolongada, el componente (a) de nsPACHA está presente en una cantidad del 20% al 600% de la cantidad de dicho nsPACHA contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de trastornos tales como calambres gastrointestinales, espasmo de la vejiga urinaria, asma, cinetosis y espasmos musculares, y el componente (b) de AChEI está presente en una cantidad del 100% al 600% de la cantidad de dicho AChEI contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer.

Más en particular, el nsPACHA está presente, en una forma unitaria de LI, en una cantidad que oscila del 20% al 200% de la cantidad de dicho nsPACHA contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de los trastornos anteriormente citados o, en una forma unitaria de LP, en una cantidad que oscila del 75% al 600% de la cantidad de dicho nsPACHA contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de los trastornos anteriormente citados. Por ejemplo, el cloruro de trospio, que es un agente anticolinérgico preferente usado como componente (a), está presente en una cantidad de 4 mg a 120 mg por unidad de dosificación, en particular de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 mg, preferentemente de 10 a 40 mg, por unidad de dosificación en una forma unitaria de LI o en una cantidad de 15 a 120 mg, preferentemente de 30 a 120 mg, en una forma unitaria de LP; es decir, en una cantidad del 20% al 600% de la cantidad de cloruro de trospio que está presente en las formas unitarias de LI para el tratamiento de una vejiga hiperactiva.

En una forma unitaria para una liberación inmediata o una liberación prolongada, el componente (b) de AChEI está presente en una cantidad de aproximadamente el 100% a aproximadamente el 600% de la cantidad de dicho AChEI contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer.

Más en particular, el componente (b) de AChEI está presente en una forma unitaria de LI, en una cantidad que oscila de aproximadamente el 100% a aproximadamente el 400%, preferentemente del 150% al 400%, de la cantidad de

- dicho AChEI contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento paliativo de la demencia de tipo Alzheimer o, en una forma unitaria de LP, en una cantidad que oscila del 150% al 600%, preferentemente del 200% al 600%, de la cantidad de dicho AChEI contenido en las dosificaciones unitarias de LI actualmente administradas para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. Por ejemplo, entre los
- 5 componentes (b) preferentes, el clorhidrato de donepecilo está presente en una cantidad de 5 mg a 60 mg, preferentemente de 7,5 a 60 mg, por unidad de dosificación; la rivastigmina, como el tartrato ácido de la misma, está presente en una cantidad de 1,5 mg a 36 mg, preferentemente de 2,25 mg a 36 mg por unidad de dosis; la galantamina está presente en una cantidad de 4 a 72 mg por unidad de dosis.
- Ventajosamente, dicho AChEI puede ser administrado en una dosis que es mayor que la dosis máxima tolerada del mismo AChEI cuando es administrado solo y preferentemente será de 1,5 a 4 veces más alta que las dosis
- 10 actualmente recomendadas en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer.
- La forma unitaria de la presente invención puede ser un comprimido, una cápsula, un volumen medido de antemano de una solución o suspensión líquida para su administración oral o un parche para su aplicación transdérmica. En dicha forma unitaria, el nsPACHA y el AChEI pueden estar mezclados conjuntamente o estar separados según
- 15 tecnologías conocidas, mezclados con un vehículo farmacéutico en una composición farmacéutica.
- El componente (a) y el componente (b) están formulados con vehículos farmacéuticos convencionales en formulaciones conocidas para su uso oral, estando dichos componentes mezclados entre sí o separados —por ejemplo, en dos comprimidos introducidos en una cápsula o en una cápsula de dos compartimentos, o en un comprimido de múltiples capas (bicapa)—, estando los dos componentes en forma LI o LP ambos, o estando uno de
- 20 los dos componentes en forma de LI y estando el otro en forma de LP, según tecnologías conocidas.
- Los portadores y vehículos farmacéuticos son los comúnmente usados para la preparación de composiciones para la administración oral, bucal y parenteral, en particular transdérmica. Las formas unitarias apropiadas comprenden formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blanda o dura, polvos o granulados en bolsitas y soluciones o suspensiones orales debidamente medidas, así como parches para una administración transdérmica.
- 25 El componente (a) y el componente (b) también pueden estar presentes en forma de uno de sus complejos con una ciclodextrina; por ejemplo,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o metil- $\beta$ -ciclodextrina.
- El componente (a) y el componente (b) también pueden estar formulados en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o más vehículos o aditivos.
- 30 Para la administración oral, el componente (a) y el componente (b), juntos o por separado, se formulan mezclando el ingrediente activo con vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables que permitan que dichos ingredientes activos sean formulados en comprimidos, grageas, comprimidos orales efervescentes, cápsulas, soluciones o suspensiones líquidas, jarabes y similares.
- Los vehículos para comprimidos de LI incluyen, por ejemplo, féculas, celulosa y derivados de las mismas; lubricantes tales como talco, ácido esteárico o estearato de magnesio; diluyentes tales como talco, celulosa en polvo, lactosa, féculas tales como fécula de maíz, manitol, sorbitol; desagregantes como celulosa microcristalina o crospovidona; lubricantes tales como polietilenglicol o estearato de magnesio; ligantes tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ácido algínico, alginatos; edulcorantes, tales como sacarosa, dextrosa, manitol, sacarina; o aromatizantes tales como aceites naturales o sintéticos.
- 35 Los vehículos para comprimidos orales efervescentes incluyen, por ejemplo, lubricantes, agregantes, edulcorantes, aromatizantes o desagregantes, así como agentes que mejoran la absorción por parte de la mucosa bucal de los componentes (a) y (b), tales como sorbitol, manitol, lactosa y celulosa.
- Los vehículos para suspensiones o soluciones líquidas, normalmente acuosas, incluyen, por ejemplo, antioxidantes, tales como metabisulfito sódico o sulfito sódico, espesantes, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona, conservantes tales como metil parabeno, etil parabeno, etilendiaminotetracetato sódico, benzoato sódico o una sal alcalina de ácido sórbico, así como aromatizantes y edulcorantes.
- 45 Los edulcorantes contenidos en los comprimidos orales efervescentes y las suspensiones o soluciones líquidas pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como sacarosa, dextrosa, xilitol, manitol o sorbitol, o un producto sintético tal como sacarina sódica o aspartamo.
- 50 Los aromatizantes son aromas y sabores farmacéuticamente aceptables de aceites sintéticos y naturales, extrayéndose estos de plantas, hojas, flores, frutos y sus combinaciones, tales como canela, menta, anís y hojas de cidro, almendra amarga, cítricos, en particular aceites de naranja y/o limón, tilo y pomelo. También pueden usarse con ventaja aromas de chocolate, vainilla o eucalipto y esencias de fruta, en particular manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, limón y uva.
- 55

La composición según la presente invención puede tener la forma de una cápsula que contiene dos comprimidos según se ha descrito anteriormente en la presente memoria, comprendiendo uno de ellos el componente (a) y comprendiendo el otro el componente (b).

5 La asociación nsPACHA/AChEI puede ser formulada en comprimidos en los que uno o ambos de los dos componentes están en una formulación de liberación controlada; por ejemplo, como una dispersión de dicho componente en hidroxipropil metil celulosa o en un microgránulo recubierto. Ventajosamente, el AChEI, en una formulación de LP, está en el núcleo, y el nsPACHA, en una formulación de LI, está en la capa externa en comprimidos multicapa en los que, por ejemplo, tanto el núcleo como la capa externa están recubiertos con una película. De forma análoga, pueden usarse cápsulas fabricadas de dos partes separadas, conteniendo una el  
10 componente (a), en una formulación de LI o de LP y conteniendo el otro el componente (b), en una formulación de LI o de LP.

Los portadores y vehículos para comprimidos de LP incluyen materiales retardadores tales como polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; derivados de la celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosas, metilcelulosa, etilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; gomas; ceras; glicéridos o alcoholes alifáticos o una mezcla de los mismos.  
15

En particular, las formas unitarias de la presente invención comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de trospio como nsPACHA y un miembro seleccionado del grupo constituido por tacrina, en una cantidad de 10 mg a 160 mg, donepecilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 5 mg a 40 mg, y rivastigmina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 1,5 a 36 mg, galantamina, en una cantidad de 4 a 48 mg.  
20

Según una realización, las composiciones de la presente invención se formulan mezclando entre sí el componente (a) y el componente (b), mezclados con un vehículo farmacéutico para una liberación inmediata o prolongada. Una composición ventajosa según esta realización comprende de 4 a 40 mg de cloruro de trospio, como componente (a); y  
25

- de 5 a 50 mg de donepecilo (como clorhidrato); o
- de 1,5 a 30 mg de rivastigmina (como tartrato ácido); o
- de 4 a 60 mg de galantamina,

30 como componente (b), mezclándose entre sí los componentes (a) y (b) y con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.

Según otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan mezclando el componente (a) con un vehículo farmacéutico para una liberación inmediata o prolongada en comprimidos (Comprimido A) y el componente (b), por separado, con un vehículo farmacéutico para una liberación inmediata o prolongada en comprimidos (Comprimido B) e introduciendo el Comprimido A y el Comprimido B en una cápsula para la administración oral según se describe, por ejemplo, en el documento GB 1204580 o en el documento US 2007/0224259. Una composición ventajosa según esta realización consiste en cápsulas de gelatina blanda o dura que contienen el Comprimido A, que comprende de 4 a 40 mg de cloruro de trospio, como componente (a); mezclado con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI; y el Comprimido B, que comprende:  
35

- 40 – de 5 a 50 mg de donepecilo (como clorhidrato); o
- de 1,5 a 30 mg de rivastigmina (como tartrato ácido); o
- de 4 a 50 mg de galantamina,

45 como componente (b), con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.

Según una realización adicional, las composiciones según la presente invención se formulan en un comprimido bicapa que libera dos dosis de fármacos, en la que la liberación de un fármaco de una capa que contiene un solo fármaco no interfiere con la liberación de un fármaco de la capa que contiene el otro fármaco, según se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006/089493. Una composición ventajosa según esta realización consiste en una Capa A, que comprende de 4 a 40 mg de cloruro de trospio, como componente (a), con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI, y una Capa B, que comprende de 4 a 60 mg de galantamina, como componente (b), mezclada con un vehículo farmacéutico en una Formulación de LI, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.  
50

Según otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan en comprimidos orales efervescentes. Composiciones particularmente ventajosas según esta realización son los comprimidos orales efervescentes que comprenden:

- 5
- de 4 a 40 mg de cloruro de trospio, como componente (a); y
  - de 5 a 50 mg de clorhidrato de donepecilo, como componente (b),

mezclados con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI para su absorción por la mucosa bucal, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.

10 Según otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan en soluciones para una administración oral en la que el componente (a) y el componente (b) están disueltos o suspendidos en agua mezclados con portadores o vehículos convencionales. Composiciones particularmente ventajosas según esta realización son soluciones o suspensiones orales que comprenden:

- 15
- de 4 a 40 mg de cloruro de trospio, como componente (a); y
  - de 4 a 50 mg de galantamina, como componente (b),

mezclados con un vehículo farmacéutico en una formulación líquida de LI para su administración oral, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.

20 Según otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan en un parche para su administración transdérmica. Composiciones particularmente ventajosas según esta realización son formulaciones en parche transdérmico que comprenden:

- de 4 mg/24 horas a 120 mg/24 horas de cloruro de trospio, como componente (a); y
- de 4,6 mg/24 horas a 30 mg/24 horas de rivastigmina (como tartrato ácido), como componente (b),

25 con un vehículo farmacéuticamente aceptable o un diluyente que sea adecuado para la administración sistémica transdérmica.

Otra realización de la presente invención proporciona formas unitarias de comprimidos que comprenden:

- de 5 a 15 mg de succinato de solifenacina, como componente (a); y
- de 4 a 50 mg de galantamina, como componente (b),

30 mezclados con un vehículo farmacéutico en una formulación de LI para su administración oral, estando destinada dicha composición a ser administrada una o dos veces al día.

35 En comparación con fármacos conocidos del tipo inhibidor de la acetilcolinesterasa ahora usados solos en el tratamiento de demencias de tipo Alzheimer, la anterior composición farmacéutica combinada demuestra una eficacia mayor y más prolongada y menos efectos adversos, al permitir la administración segura y tolerable de cantidad mayores y, por ello, más efectivas terapéuticamente de dicho inhibidor de la acetilcolinesterasa. En particular, el inhibidor de la acetilcolinesterasa de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es seguro y eficaz, solo o en combinación con otros fármacos, para tratar pacientes necesitados de inhibición de la acetilcolinesterasa, en particular de las demencias de tipo Alzheimer una o dos veces al día.

40 Las afecciones patológicas tratadas con la composición de la presente invención incluyen, sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos de la función humana cognitiva y neuroconductual que son tratados, en parte, con fármacos pensados para aumentar la neurotransmisión cerebral arbitrada por la acetilcolina.

45 La eficacia terapéutica se mide por el grado hasta el que se reducen las minusvalías cognitivas y neuroconductuales de otro tipo asociadas con las demencias de tipo Alzheimer, según se documenta mediante el uso de escalas estándar.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

#### Ejemplo 1

Comprimidos orales efervescentes que contienen 15 mg de clorhidrato de donepecilo y 20 mg de cloruro de trospio

50 Se mezclan cabalmente kilo y medio de clorhidrato de donepecilo y 1,8 kg de fécula de maíz hasta la completa homogeneización de la mezcla, a la cual, después de pasar a través de un colador de tamiz 35, se le añade una

## ES 2 634 421 T3

mezcla previamente preparada de 2 kg de cloruro de tropio, se agitan cabalmente entre sí con 2,4 kg de fécula de maíz y se cuelan con un tamiz del 35. A la mezcla así obtenida se le añaden 0,6 kg de polvo con sabor a fresa, 0,2 kg de sacarina sódica, 13,08 kg de lactosa, 4,4 kg de celulosa microcristalina y 2,9 kg de sorbitol. La mezcla es revuelta hasta su completa homogeneización, luego se le añaden 0,1 kg de estearato de magnesio, se vuelve a mezclar y se comprime con troqueles de 7 mm para obtener 100.000 comprimidos orales efervescentes que tienen la siguiente composición:

Clorhidrato de donepecilo	15,00	mg
Cloruro de tropio	20,00	mg
Fécula de maíz	42,00	mg
Polvo con sabor a fresa	6,00	mg
Sacarina sódica	2,00	mg
Lactosa	130,00	mg
Celulosa microcristalina	44,00	mg
Sorbitol	29,00	mg
Estearato de magnesio	1,00	mg

### Ejemplo 2

Se preparan cápsulas para su administración oral mezclando los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Partes en peso
Rivastigmina (como tartrato ácido)	900
Cloruro de tropio	2,000
Lactosa USP	7,350
Dióxido coloidal de silicio (Aerosil®)	50

Después de revolver, la mezcla es colada con un colador de tamiz 40 e introducida en una cápsula nº 3 de dos piezas de gelatina dura que contiene 9 mg de rivastigmina y 20 mg de cloruro de tropio.

### Ejemplo 3

Se preparan comprimidos de liberación inmediata para su administración oral mezclando 1,8 kg de galantamina y 2,0 kg de cloruro de tropio, 0,25 kg de gelatina, 0,25 kg de estearato de magnesio y 10 kg de fécula de maíz y formando con la mezcla comprimidos que contienen 18 mg de galantamina y 20 mg de cloruro de tropio por medio de una máquina convencional de creación de comprimidos.

### Ejemplo 4

Se prepara una composición líquida oral en una batidora equipada con un agitador de pala, en la que se añaden 1800 g de galantamina y 5 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es agitada vigorosamente hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 20,22 g de sorbato potásico, 44,11 g de metabisulfito sódico y 147 g de aroma comercial de fresa. La agitación continúa a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente. Se lleva la temperatura de la solución obtenida hasta 20°C y se añade una solución previamente preparada que contiene 2757 g de xilitol, 2000 g de cloruro de tropio y 18,38 g de celulosa microcristalina en 4,41 kg de agua desionizada. Después de una agitación suave para obtener una dispersión completa, se hace que la solución así obtenida atraviese un colador de tamiz 1,5. Se obtienen así aproximadamente 15 kg de una solución para ser introducida en 1500 dosis unitarias de la composición siguiente:

Galantamina	18,00	mg
Cloruro de tropio	20,00	mg
Metabisulfito sódico	4,40	mg
Sorbato potásico	2,02	mg
Xilitol C	27,57	mg
Aroma de fresa	80,00	mg
Celulosa microcristalina	10,00	mg
Agua desionizada hasta	10.000,00	mg

### Ejemplo 5

Se distribuyen comprimidos que contienen 4 mg de galantamina formulada con un vehículo farmacéutico, comprimidos que contienen 12 mg de galantamina formulada con un vehículo farmacéutico y comprimidos que contienen 20 mg de cloruro de tropio formulado con un vehículo farmacéutico en cápsulas según se describe en el documento GB 1.254.580, de modo que se preparen formas posológicas unitarias que contienen 16 mg de galantamina y 20 mg de tropio.

De la misma manera, se preparan formas posológicas unitarias que contienen 8 mg de galantamina formulada con un vehículo farmacéutico, comprimidos que contienen 20 mg de galantamina formulada con un vehículo farmacéutico y comprimidos que contienen 20 mg de cloruro de tropio formulado con un vehículo farmacéutico.

Ejemplo 6

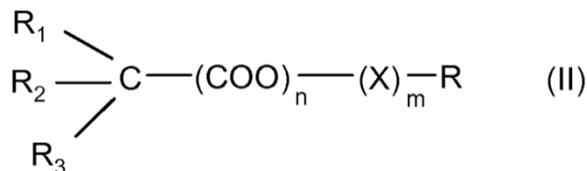
- 5 Obrando según se ha descrito en el Ejemplo 1, pero usando 1,5 kg de clorhidrato de propiverina en lugar de 2 kg de cloruro de tropio, se obtienen comprimidos orales efervescentes que tienen la composición siguiente:

Clorhidrato de donepecilo	15,00	mg
Clorhidrato de propiverina	15,00	mg
Fécula de maíz	42,00	mg
Polvo con sabor a fresa	6,00	mg
Sacarina sódica	2,00	mg
Lactosa	130,00	mg
Celulosa microcristalina	44,00	mg
Sorbitol	29,00	mg
Estearato de magnesio	1,00	mg

**REIVINDICACIONES**

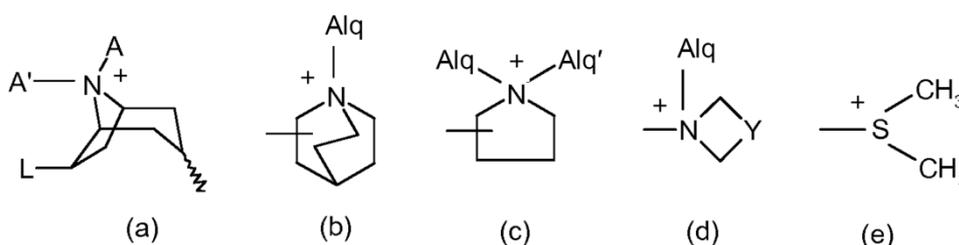
1. Un agente anticolinérgico periférico no selectivo (nsPACHA) seleccionado del grupo constituido por:

- los nsPACHA a base de amonio cuaternario o los nsPACHA a base de sulfonio representados por la fórmula (II)



en la que:

- 5 – R es un radical seleccionado del grupo constituido por los de fórmulas (a)-(e)



siendo A metilo y siendo A' un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 2-fluoroetil, o formando A y A' una cadena de 1,4-butileno o 1,5-pentileno, siendo L hidrógeno o metoxi, siendo Alq y Alq' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cada uno, y siendo Y un radical bivalente seleccionado del grupo constituido por 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno y 2-oxa-1,3-propileno; siendo el correspondiente contraion un anión farmacéuticamente aceptable,

- 10 – n y m, independientemente, son cero o 1,
- X es un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),
- 15 – R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 2-tienilo y, cuando R es un radical (a), cada uno también representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sub>3</sub> es H u OH o, solo cuando R es un radical (a), también un grupo COOAlq, siendo Alq un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 20 • propiverina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- oxifenciclimina y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- 25 • tolterodina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI) con una dosificación de 1,5 a 4 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dicho AChEI para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer en un paciente; en el que dicho AChEI se selecciona del grupo constituido por tacrina, donepecilo, rivastigmina, galantamina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

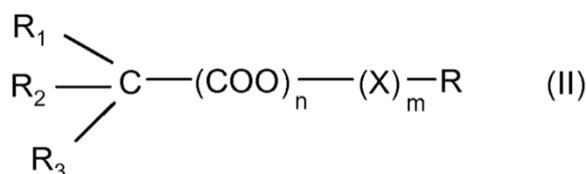
- 30 2. El nsPACHA en combinación con un AChEI para su uso según se reivindica en la reivindicación 1 caracterizado porque dicho nsPACHA está formulado en una composición farmacéutica, mezclado con un vehículo farmacéutico.
3. El nsPACHA en combinación con un AChEI para su uso según se reivindica en la reivindicación 2 en el que dicha composición farmacéutica que contiene dicho nsPACHA se encuentra en una forma unitaria que también contiene dicho AChEI.
- 35 4. El nsPACHA en combinación con un AChEI para su uso según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que dicho nsPACHA se selecciona del grupo constituido por sales farmacéuticamente aceptables de trospio, succinato de solifenacina y clorhidrato de propiverina.

5. El nsPACHA en combinación con un AChEI para su uso según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en el que dicho nsPACHA en dicha composición farmacéutica es cloruro de trospio, en una cantidad de 4 mg a 120 mg.

6. Una forma farmacéutica unitaria que comprende:

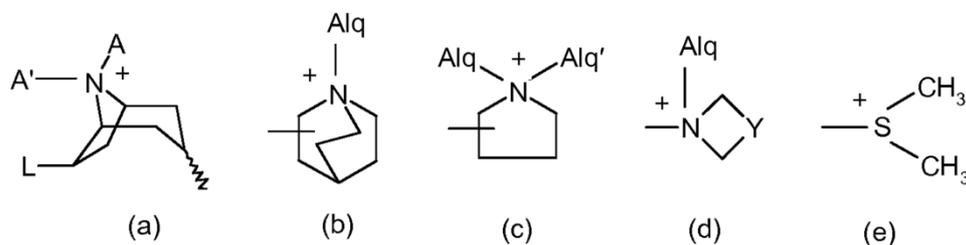
5 (a) un nsPACHA seleccionado del grupo constituido por:

- los nsPACHA a base de amonio cuaternario o los nsPACHA a base de sulfonio representados por la fórmula (II)



en la que:

- R es un radical seleccionado del grupo constituido por los de fórmulas (a)-(e)



10 siendo A metilo y siendo A' un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 2-fluoroetilo, o formando A y A' una cadena de 1,4-butileno o 1,5-pentileno, siendo L hidrógeno o metoxi, siendo Alq y Alq' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cada uno, y siendo Y un radical bivalente seleccionado del grupo constituido por 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno y 2-oxa-1,3-propileno; siendo el correspondiente contraion un anión farmacéuticamente aceptable,

15 – n y m, independientemente, son cero o 1,

- X es un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),

20 – R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 2-tienilo y, cuando R es un radical (a), cada uno también representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- R<sub>3</sub> es H u OH o, solo cuando R es un radical (a), también un grupo COOAlq, siendo Alq un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

25 • propiverina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

- oxifenciclimina y sus sales farmacéuticamente aceptables, y

- tolterodina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

30

y

(b) un AChEI seleccionado del grupo constituido por donepecilo, sales farmacéuticamente aceptables de donepecilo, rivastigmina, sales farmacéuticamente aceptables de rivastigmina, galantamina y sales farmacéuticamente aceptables de galantamina, con una dosificación de 1,5 a 4 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dicho AChEI;

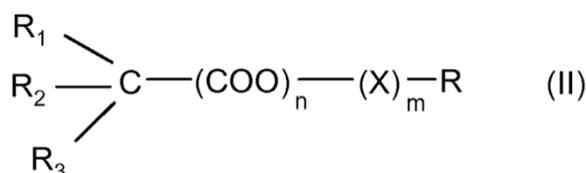
35

mezclada con al menos un vehículo farmacéutico.

7. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho componente nsPACHA (a) se selecciona del grupo constituido por solifenacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, propiverina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, oxifenciclimina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tolterodina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables de homatropina, trospio, anisotropina, clidinio, benzilonio y glicopirronio.

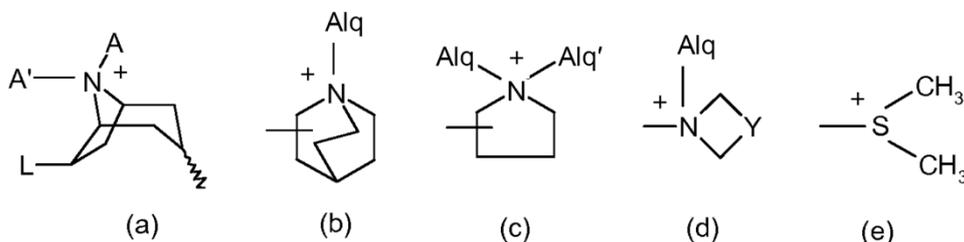
40

8. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho componente nsPACHa (a) es cloruro de trospio en una cantidad de 10 mg a 40 mg, cuando dicha forma unitaria sea una forma unitaria de liberación inmediata, o en una cantidad de 30 a 120 mg, cuando dicha forma unitaria sea una forma unitaria de liberación prolongada.
9. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho componente nsPACHa (a) se selecciona del grupo constituido por succinato de solifenacina, cloruro de trospio, clorhidrato de propiverina, clorhidrato de oxifenciclimina y L-tartrato ácido de tolterodina.
10. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho componente AChEI (b) se selecciona del grupo constituido por clorhidrato de donepecilo y (2*R*,3*R*)-tartrato ácido de rivastigmina.
11. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho componente nsPACHa (a) es cloruro de trospio en una cantidad de 20 mg, y dicho componente AChEI (b) es clorhidrato de donepecilo, en una cantidad de 15 mg o tartrato ácido de rivastigmina, en una cantidad de 9 mg (como rivastigmina base).
12. La forma unitaria de la reivindicación 6, para liberación inmediata, en la que dicho nsPACHa es cloruro de trospio en una cantidad de 20 mg y dicho AChEI es galantamina, en una cantidad de 18 mg.
13. La forma unitaria de la reivindicación 6 en la que dicho nsPACHa es clorhidrato de propiverina en una cantidad de 15 mg y dicho AChEI es clorhidrato de donepecilo, en una cantidad de 15 mg.
14. El uso de un agente anticolinérgico periférico no selectivo (nsPACHa) seleccionado del grupo constituido por:
- los nsPACHa a base de amonio cuaternario o los nsPACHa a base de sulfonio representados por la fórmula (II)



en la que:

- R es un radical seleccionado del grupo constituido por los de fórmulas (a)-(e)



- 20 siendo A metilo y siendo A' un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 2-fluoroetilo, o formando A y A' una cadena de 1,4-butileno o 1,5-pentileno, siendo L hidrógeno o metoxi, siendo Alq y Alq' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cada uno, y siendo Y un radical bivalente seleccionado del grupo constituido por 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno y 2-oxa-1,3-propileno; siendo el correspondiente contraion un anión farmacéuticamente aceptable,
- 25 – n y m, independientemente, son cero o 1,
- X es un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 2-tienilo y, cuando R es un radical (a), cada uno también representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 30 – R<sub>3</sub> es H u OH o, solo cuando R es un radical (a), también un grupo COOAlq, siendo Alq un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 35 • propiverina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- oxifenciclimina y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
  - tolterodina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI) con una dosificación de 1,5 a 4 veces mayor que la dosis máxima tolerada de dicho AChEI para la fabricación de una composición para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer en un paciente; en el que dicho AChEI se selecciona del grupo constituido por tacrina, donepecilo, rivastigmina, galantamina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.