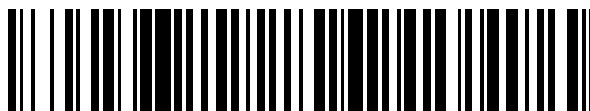


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 473**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/28</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013 PCT/EP2013/065880**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14016430**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 13745810 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2877165**

54 Título: **Biodisponibilidad cerebral mejorada de galantamina mediante formulaciones seleccionadas y administración transmucosa de profármacos lipofílicos**

30 Prioridad:

**27.07.2012 US 201261676348 P**  
**27.07.2012 EP 12178187**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2019**

73 Titular/es:

**NEURODYN LIFE SCIENCES INC. (100.0%)**  
**Suite 508 NRC-INH 550 University Ave.,**  
**Charlottetown, P.E.I., C1A 4P3, CA**

72 Inventor/es:

**MAELICKE, ALFRED**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E**  
**INVENCIONES, SLP**

**ES 2 700 473 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

Biodisponibilidad cerebral mejorada de galantamina mediante formulaciones seleccionadas y administración transmucosa de profármacos lipofílicos

5 La invención se refiere a vías de administración seleccionadas para productos terapéuticos para el SNC (sistema nervioso central) y a sales, soluciones, emulsiones o formulaciones en polvo altamente solubles de los mismos, que tienen una administración cerebral óptima debido al modo de administración y a la naturaleza química de los compuestos de la invención. El compuesto terapéutico de la presente invención se relaciona con GLN 1062, un profármaco lipofílico de un compuesto farmacológicamente activo que, como profármaco, es inactivo con respecto a sus principales objetivos en el SNC, en particular colinesterasas y/o receptores nicotínicos de acetilcolina. Mediante la escisión por enzimas endógenas, el fármaco principal farmacológicamente activo se produce y actúa como un ligando potenciador alostérico (APL) en los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y/o como un inhibidor reversible de acetilcolinesterasas (AChE) y otras colinesterasas (ChE). Para maximizar el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y para proteger el profármaco de la invención de la escisión por estererasas endógenas antes de cruzar la BHE al (a los) sitio(s) de acción, el profármaco está diseñado para ser altamente lipofílico ( $\log P > 2,5$ ) y se administra a través de las vías de absorción transmucosa en la cavidad oral o nasal.

## Antecedentes de la invención

20 Actualmente, la primera línea de tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer (EA) es el uso de inhibidores de la colinesterasa, tales como donepezilo, rivastigmina y galantamina. Entre estos, la galantamina ha demostrado tener un segundo modo de acción distinto, es decir, sensibilización alostérica de los receptores nicotínicos de acetilcolina (Maelicke A; Albuquerque EX (1996) New approaches to drug therapy in Alzheimer's dementia. Drug Discovery Today 1, 53-59). La galantamina aumenta la probabilidad de apertura del canal inducida por concentraciones submáximas de acetilcolina (ACh), colina (Ch) u otros agonistas de nAChR. Debido a que la progresión de la EA se asocia con una pérdida creciente de nAChR, la actividad de los receptores nicotínicos potenciada por APL es un tratamiento adecuado sintomático y posiblemente también modificador de la enfermedad para la EA y otras formas de demencia (Storch A *et al.* (1995). Physostigmine, galantamina and codeine act as noncompetitive nicotinic agonists on clonal rat pheochromocytoma cells. Eur J Biochem 290: 207-219; Kihara T *et al.* (2004) Galantamina modulates nicotinic receptors and blocks A $\beta$ -enhanced glutamate toxicity. Biochem Biophys Res Commun 325: 976-982; Akata K *et al.* (2011) Galantamina-induced amyloid-clearance mediated via stimulation of microglial nicotinic acetylcholine receptors. J Biol Chem 286; Maelicke A (2006) Allosteric sensitisation of brain nicotinic receptors as a treatment strategy in Alzheimer's dementia. En: Therapeutic Strategies in Dementia (Eds: Ritchie CW, Ames DJ, Masters CL, Cummings J), Clinical Publishing, Oxford, 2006; 153-172).

A diferencia de la rivastigmina y el donepezilo, la galantamina no se enriquece significativamente en el cerebro humano en comparación con el plasma sanguíneo. Esto se debe a que la galantamina, al ser un alcaloide vegetal en lugar de un fármaco diseñado racionalmente, es mucho menos lipofílica que los otros dos inhibidores de la colinesterasa utilizados como fármacos en la EA y, por lo tanto, presenta en estado estacionario solo una razón de concentración cerebro a sangre bastante baja (BBRC < 2).

45 Para mejorar la lipofilia de los fármacos del SNC y su paso a través de la barrera hematoencefálica, las cadenas laterales hidrófobas se han unido a las estructuras básicas de alcaloides//se han añadido cadenas laterales hidrofóbicas a las estructuras alcaloides básicas, tal como se describe en los documentos EP1 940 817 B1 y WO 2009/127218 A1. Los grupos adjuntos fueron seleccionados con el fin de aumentar la BBRC a más de 5.

Al igual que otros inhibidores de la colinesterasa, la galantamina presenta un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios gastrointestinales (GI) basados en mecanismos, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea (Loy C *et al.*, Galantamina for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006, Número 1). Para acomodar a los pacientes a estos efectos secundarios, los inhibidores de la colinesterasa generalmente se administran en un momento inicial en una dosis baja (no eficaz) y la dosis se eleva cuidadosamente hasta una dosis eficaz en un período de meses. Además, la dosis de mantenimiento a menudo se ajusta a lo que los pacientes experimentan como un nivel aceptable de efectos secundarios de GI, por lo que es probable que la mayoría de los pacientes, si no todos, no obtengan nunca el tratamiento con la dosis más eficaz. En consecuencia, los inhibidores de la colinesterasa generalmente se perciben como de baja eficacia y se asocian con efectos secundarios desagradables. A la luz del estado de la técnica con respecto a la administración de galantamina, resulta evidente que nunca se ha podido aplicar en sujetos humanos la potencial eficacia terapéutica de la galantamina en toda su extensión debido a la escasa razón de concentración cerebro a sangre y a los importantes efectos secundarios derivados de la deficiente administración en el cerebro.

Puesto que se sabe que la galantamina afecta la función motora y de evacuación del tejido intestinal (Turiiski VI *et al.* (2004), se realizó el estudio *in vivo* e *in vitro* de la influencia del fármaco anticolinesterásico galantamina en las funciones motora y de evacuación del tracto gastrointestinal de las ratas. Eur J Pharmacol 498, 233-239) y se intentó reducir los efectos secundarios GI de la galantamina mediante la administración intranasal en lugar de la administración oral del fármaco (Leonard AK *et al.* (2007), In vitro formulation optimization of intranasal galantamina

leading to enhanced bioavailability and reduced emetic response in vivo. Int J Pharmaceut 335: 138-146).

Debido al volumen limitado de pulverizaciones que pueden aplicarse en un evento de pulverización encada fosa nasal, la vía de administración intranasal requiere formulaciones de productos farmacológicos altamente solubles. Esto se ha logrado solo en parte con la galantamina reemplazando del ion bromuro en el bromhidrato del fármaco por lactato o gluconato. Este cambio en la forma de la sal no mejoró de manera significativa el transporte de galantamina a través de la BHE, ya que es la base de galantamina, más bien hidrofílica y polar, la que se reabsorbe en el epitelio nasal y luego se transporta a través de la barrera hematoencefálica. Debido a estas limitaciones fisicoquímicas, la galantamina y sus sales de nitrógeno terciarias y cuaternarias muestran razones de concentración cerebro a sangre por debajo de 2, lo que significa que tales fármacos deben administrarse en cantidades bastante grandes para lograr niveles significativos de fármaco en el órgano del cerebro objetivo. Por lo tanto, se consiguen dosis suficientemente eficaces en el cerebro de tales fármacos hidrofílicos a expensas de niveles considerables de efectos secundarios periféricos, en particular efectos secundarios gastrointestinales. Se puede concluir que las formulaciones de sal de galantamina no han proporcionado una respuesta satisfactoria para mejorar la distribución de fármacos cerebrales a través de la BHE.

Tal como se describió anteriormente (documento WO2009/127218 A1), los fármacos originales relativamente hidrofílicos de interés pueden reformularse por conversión química en profármacos de ésteres lipofílicos. Los grupos OH alcohólicos se han utilizado para unir ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos al fármaco original, por lo que (i) los inactivan farmacológicamente de manera parcial o total, y (ii) mejoran de forma significativa su lipofilia y la penetración de la BHE.

Aunque la formación de ésteres es un enfoque comúnmente empleado para aumentar la lipofilia de las moléculas polares que tienen una penetración de la BHE limitada, la abundancia de esterases inespecíficas en el cerebro y los tejidos periféricos limita la eficacia de este enfoque para mejorar las razones de concentración cerebro a plasma de los fármacos. Para maximizar los niveles de fármaco en el cerebro mediante el enfoque profármacos, la cinética de absorción, la penetración de la BHE y la bioconversión profármaco a fármaco en el órgano del cerebro objetivo tienen que ser lo suficientemente rápidas como para competir con éxito con la eliminación del fármaco menos lipofílico después de su generación en el cerebro. Por lo tanto, siguen existiendo importantes obstáculos en el desarrollo de estrategias, procedimientos y/o agentes medicinales que permitan o muestren una penetración fiable de la BHE y que se escindan en el órgano objetivo (cerebro) para proporcionar una mayor cantidad de sustancia activa en el cerebro sin provocar escisión en otros órganos o tejidos del cuerpo, lo que conduce en muchos casos a efectos secundarios importantes durante el tratamiento.

La posibilidad de administración intranasal de derivados de galantamina se describe en el documento US 2009/0253654 A1. No se menciona una administración mejorada al cerebro ni medios para evitar la escisión enzimática *in vivo* por esterases endógenas de los compuestos éster del profármaco después de su administración. Las sales y las concentraciones de los compuestos descritos en el documento US 2009/0253654 A1 representan descripciones arbitrarias sin tener en cuenta las propiedades *in vivo* de los compuestos. Ni las sales específicas ni las vías de administración transmucosa se describen con respecto a GLN 1062.

El documento WO2009/127218 A1 y Maelicke et al (J Mol Neurosci, 2010, 40: 135-137) describen el GLN 1062 como tal y su administración en el tratamiento de trastornos cerebrales con déficit cognitivo. No se hace mención a modos particulares de administración ni a sales particulares. Estas divulgaciones anteriores se basan en la administración intravenosa de los compuestos descritos en las mismas. Estas inyecciones en bolo permiten una distribución muy rápida de la sangre a otros órganos, incluido el cerebro y, por lo tanto, reducen la probabilidad de escisión enzimática antes de alcanzar la BHE y la distribución al cerebro. Sin embargo, la administración intravenosa no es aceptable para la autoadministración diaria por parte del paciente. Se requieren alternativas más fáciles de administrar que sean, al tiempo, igual de eficaces.

Leonard AK *et al.* (2007, Int J Pharmaceut 335: 138-146) describe la administración intranasal de la sal de lactato de galantamina. No se prescribe ningún efecto particular para el uso de la sal de lactato. La base de galantamina polar se reabsorbe en el epitelio nasal y luego se transporta a través de la barrera hematoencefálica, pero solo de forma deficiente, de acuerdo con su limitada tendencia a la distribución de fármacos en el cerebro a través de la BHE. El documento US 2004/0254146 describe varias sales de galantamina que incluyen sales de lactato y gluconato y su administración en la enfermedad de Alzheimer. Ni el documento US 2004/0254146 ni Leonard AK *et al.* son relevantes para la administración de sales de GLN 1062 que, debido a sus propiedades profármaco, representan la solución a un problema técnico completamente diferente en comparación con la galantamina.

## Sumario de la invención

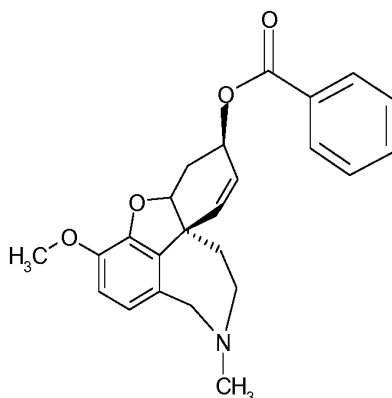
Las vías de administración transmucosa para los compuestos descritos en la presente invención en la cavidad oral y nasal se han examinado como vías no invasivas para la administración de profármacos que son más adecuadas para lograr mayores niveles de fármaco en el cerebro. Para la administración sistémica de fármacos, las vías transmucosa se mejoran con las formulaciones de sal de profármacos que se adaptan a la estructura y el entorno del área de absorción particular.

Las propiedades de transporte ventajosas de los profármacos analizados en el presente documento pueden lograrse cuando los profármacos se administran mediante inyecciones intravenosas, pero menos bien, o solo en un grado muy pequeño, cuando se administran por vía oral en forma de comprimidos. Esto se debe a que los profármacos son ésteres que ahora se ha descubierto que son inestables en un ambiente ácido (como el que existe en el estómago) y también se escinden enzimáticamente en muchos tejidos, incluso en los intestinos y en el hígado (efecto de primer paso). A la luz de estos hallazgos y de los problemas de los métodos de administración del estado de la técnica, y con el fin de aprovechar la naturaleza de los profármacos en el tratamiento de enfermedades del SNC, la invención hace uso de vías de administración que evitan el tracto gastrointestinal y el efecto de primer paso. Estas vías proporcionan un suministro cerebral tan eficaz como las inyecciones intravenosas que, debido a un riesgo médico significativo, normalmente no son adecuadas para una autoadministración fiable. La invención proporciona formulaciones farmacéuticas especiales para su uso en las vías de administración seleccionadas que optimizan la rápida reabsorción y absorción del profármaco en el cerebro.

En vista del estado de la técnica, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar medios alternativos o mejorados para incrementar la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos del SNC descritos en el presente documento, proporcionando así un tratamiento eficaz de las enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo.

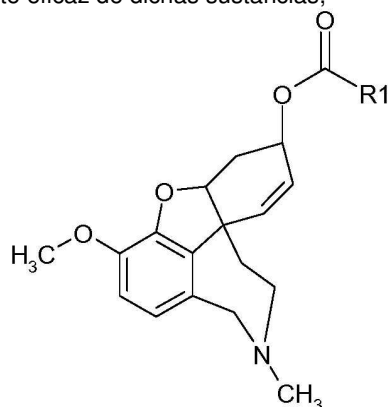
Este problema se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes, se proporcionan realizaciones preferidas de la presente invención.

La invención, por lo tanto, se refiere a una sustancia química de acuerdo con GLN-1062.



para su uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, comprendiendo dicho tratamiento la administración transmucosa, seleccionada entre administración intranasal, sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062.

También se divulgan en el presente documento sustancias químicas de acuerdo con la Fórmula I para su uso como medicamentos en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, comprendiendo dicho tratamiento la administración transmucosa, seleccionada entre administración intranasal, sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichas sustancias,



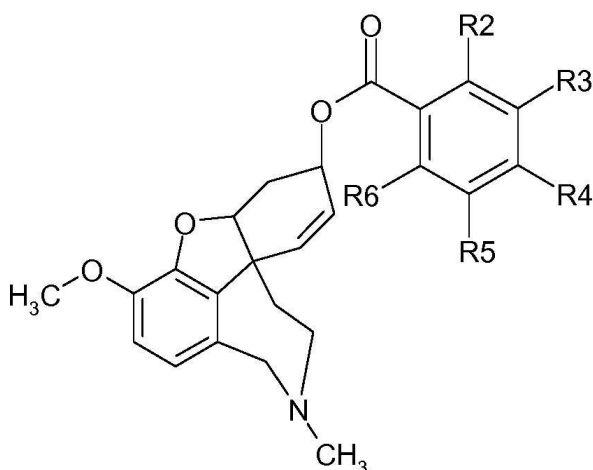
Fórmula I

en la que

R1 = anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros, como benceno, naftalina, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, tiazol opcionalmente sustituidos; o residuos alifáticos de cadena lineal o ramificada, como CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, ciclopropano o preferiblemente un residuo alifático que comprende más de 5 átomos de C, más preferiblemente 6 átomos de C, o más de 10 átomos de C, tal como un residuo de ácido graso.

La invención se refiere, por lo tanto, a la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para su uso en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de GLN 1062 por una vía transmucosa seleccionada entre administración intranasal, bucal y/o sublingual.

También se divulga en el presente documento una sustancia química seleccionada de la Fórmula II,



Fórmula II

en la que

R2-R6 comprende cualquier sustituyente seleccionado entre H, halógeno, ciclopropilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, N-dialquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por lo que los sustituyentes vecinos pueden cooperar para formar un anillo adicional.

La sustitución opcional de los sustituyentes descritos en las Fórmulas I y II se refiere a la sustitución con un grupo alquilo, OH, halógeno, NH<sub>2</sub>, alquil-NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>, u otro sustituyente descrito con respecto a los compuestos indicados en la Tabla 2.

También se divulgan en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula I o II con anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 o 6 miembros en la posición R1 de la Fórmula I. Ejemplos de tales compuestos se encuentran en la Tabla 2, a saber GLN-1062, GLN-1081, GLN-1082, GLN-1083, GLN-1084, GLN-1085, GLN-1086, GLN-1088, GLN-1089, GLN-1090, GLN-1091, GLN-1092, GLN-1093, GLN-1094, GLN-1095, GLN-1096, GLN-1097, GLN-1098, GLN-1099, GLN-1100, GLN-1101, GLN-1102, GLN-1103, GLN-1104, GLN-1105, GLN-1113.

La administración transmucosa de la presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que los compuestos de la presente invención muestran una estabilidad relativamente baja cuando se administran por vía oral. La escisión del grupo éster se produce en el intestino y el hígado, además de en otros tejidos del cuerpo. La administración transmucosa proporciona un mejor transporte mejorado al cerebro y a la sangre y una correspondiente mayor eficacia al evitar el efecto de primer paso y la escisión de los profármacos durante el paso a través del tracto gastrointestinal y otros órganos.

La administración transmucosa de galantamina de acuerdo con el estado de la técnica no proporciona tal mejora, ya que la galantamina no es susceptible de escisión por esterazas endógenas. El concepto sorprendente de la invención se basa en evitar la escisión del profármaco después de su administración, pero antes de la partición a través de la BHE, mejorando así el transporte cerebral y aumentando la concentración relativa de la sustancia activa después de la escisión que, en las condiciones de las vías de administración y las formulaciones de profármacos propuestas, se producen principalmente en el cerebro.

Ha resultado totalmente sorprendente que la administración transmucosa de los profármacos tal como se describe en el presente documento comportase mejoras adicionales en la administración cerebral del profármaco y, en última instancia (después de la escisión del profármaco) conllevara a una dosis eficaz de galantamina en el cerebro de los sujetos.

La invención, por lo tanto, se refiere a una sustancia química para su uso como un medicamento en el tratamiento

de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, tal como se describe en el presente documento, en donde la administración transmucosa evita y/o reduce la escisión posterior a la administración del grupo éster de dicha sustancia por esterases endógenas.

5 Este aspecto de la invención representa un efecto técnico novedoso no descrito o sugerido previamente en la técnica. La estabilidad relativamente baja del resto éster de Memogain en el tracto gastrointestinal y el hígado no se ha descrito previamente en la técnica. Por lo tanto, un experto en la materia no habría intentado proporcionar los modos de administración o las sales tal como se describen en el presente documento, con el fin de mejorar la administración del compuesto no escindido al cerebro. Como se demuestra en los ejemplos proporcionados en el  
10 presente documento, el descubrimiento de la escisión posterior a la administración después de la administración oral en forma de comprimidos ha permitido la administración transmucosa de la invención, además de las sales que se describen en el presente documento.

15 El hecho de evitar la escisión *in vivo* de la esterasa, con respecto a las mejoras significativas obtenidas mediante la administración transmucosa y la administración mejorada de las sales descritas en el presente documento, permite el tratamiento de pacientes que previamente han evitado el tratamiento con inhibidores de la ChE debido a los fuertes efectos secundarios gastrointestinales asociados con los comprimidos administrados por vía oral. La administración cerebral mejorada a través de la administración transmucosa, en particular de soluciones acuosas de alta concentración de sales de Memogain, permite regímenes de dosificación que hasta ahora simplemente no eran  
20 posibles ni con la propia galantamina (debido a los efectos secundarios significativos) ni con Memogain (debido a la degradación *in vivo*).

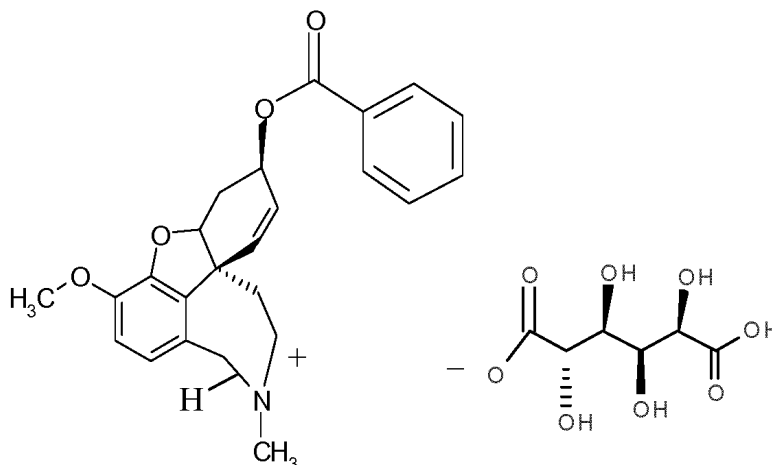
A pesar de mostrar efectos prometedores, el tratamiento con galantamina se asocia con un bajo cumplimiento (de aproximadamente el 30 %) debido a los fuertes efectos secundarios no deseados, lo que indica la gran necesidad en  
25 el campo de enfoques terapéuticos más sostenibles. Las vías de administración y las sales descritas en el presente documento permiten regímenes de tratamiento con Memogain y su principio activo galantamina que nunca antes se habían logrado, lo que potencialmente permite el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas graves, en pacientes que anteriormente no podían recibir un tratamiento eficaz debido a los efectos secundarios no deseados, con los medios y procedimientos de la presente invención.

30 En una realización preferida, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque la sustancia química está presente como una sal, preferiblemente una sal de lactato, gluconato, maleato o sacarato.

35 En una realización preferida, la sal comprende sales estequiométricas y/o no estequiométricas y/o hidratos de las sustancias químicas de acuerdo con la Fórmula I, II o III, por lo que la sal se describe preferiblemente como:

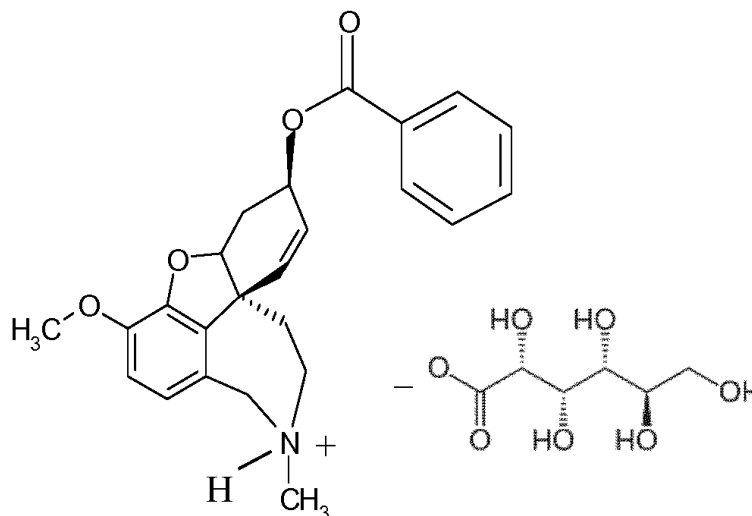
Sustancia de Fórmula I, II o III · n HX · m H<sub>2</sub>O,  
40 en la que n, m = 0 - 5 y n y m pueden ser iguales o diferentes, y HX = un ácido, seleccionado entre ácido láctico, ácido glucónico o ácido sacárico.

La invención también se relaciona en una realización con una sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química está en la forma de la sal de sacarato de GLN 1062. La sal de sacarato de la presente invención permite concentraciones sorprendentemente altas, de hasta el 70 %, en agua, proporcionando una solución estable mejorada para altas dosis  
45 transmucosas de profármaco.



50 Una realización preferida de la invención se refiere a una sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química está en la

forma de la sal de gluconato de GLN-1062.



5 La sal de gluconato de GLN 1062 tiene una alta solubilidad, del 40 % o más, en agua, especialmente en temperaturas de alrededor de 25 a 50 grados C. Esta alta solubilidad a temperaturas elevadas se puede usar para producir soluciones líquidas de alta concentración de sal de gluconato de GLN 1062, que es relativamente estable y puede administrarse durante algunos días después de la creación de la solución.

10 La invención también se refiere a una sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, estando la sustancia química en forma de la sal de lactato de GLN 1062.

15 Las sales de la presente invención también muestran, además, la sorprendente propiedad de un sabor mejorado (menor amargor), reduciendo la necesidad de componentes de enmascaramiento del sabor en la composición. Las sales de la invención también muestran efectos de adormecimiento reducidos, tales como los conocidos para la galantamina, cuando se administran por vía transmucosa. Debido a su rápida y eficaz absorción, el efecto de adormecimiento (analgésico) y el mal sabor se reducen en comparación con las composiciones descritas en el estado de la técnica.

20 En una realización, las sales de GLN 1062 de la invención tienen una solubilidad en agua de al menos el 10 %, preferiblemente >20 %, o más preferiblemente >30 % en peso por volumen (p/v).

25 Tal como se describe en el presente documento, la solubilidad mejorada de las sales representa un desarrollo sorprendente y beneficioso. La solubilidad de las sales descritas en el presente documento permite que se administren concentraciones más altas del compuesto en volúmenes más pequeños, lo que mejora aún más la administración directa al cerebro a través de la administración transmucosa, tal como se describe en el presente documento.

30 La administración transmucosa en combinación con las sales de los profármacos de la presente invención muestra un efecto sinérgico. La solubilidad mejorada permite que se administren concentraciones más altas de sustancia química, lo que permite que grandes cantidades de la sustancia activa después de la escisión (galantamina) estén activas en el cerebro. El transporte de la sustancia (medido por la propia sustancia en el cerebro o por los niveles de galantamina en el cerebro después de la escisión del profármaco) es mayor que la suma esperada de los efectos de la administración transmucosa, la administración de sales y la administración del profármaco cuando se consideran de manera individual.

35 Las propiedades de los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento se explotan y mejoran de manera sinérgica mediante la aplicación transmucosa de sus sales. La administración transmucosa de sales de profármacos (con alta solubilidad) proporciona una combinación única de parámetros de administración que permite regímenes de dosificación anteriormente no posibles con galantamina o sales de galantamina.

40 En una realización, la presente invención se caracteriza porque GLN 1062 se administra en una dosis de 0,1 a 200 mg, de 1 a 100 mg, preferiblemente de 2 a 40 mg, preferiblemente de una a tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día y, aún más preferiblemente, solo una vez al día.

45 En comparación con el estado de la técnica, los regímenes de dosificación tal como se describen en el presente documento, representan desarrollos novedosos y sorprendentemente beneficiosos con respecto al tratamiento eficaz

con galantamina.

5 El efecto biológico y médico de la galantamina nunca se ha probado previamente con respecto al efecto potencial generado por la administración en dosis altas. Muchos pacientes que necesitan tratamiento con galantamina no han podido ser tratados debido a los efectos secundarios significativos que se producen con dosis regulares de galantamina. Con el fin de obtener niveles significativos de galantamina en el cerebro de los sujetos, el estado de la técnica desvela dosis altas, pero también muy tóxicas. Debido a que solo una pequeña fracción del fármaco de galantamina administrado por vía oral o intranasal llega al cerebro, la dosis requerida para mostrar un efecto durante el tratamiento de la enfermedad cerebral es a menudo intolerablemente alta debido a la gran cantidad de galantamina en otros tejidos del cuerpo, lo que provoca efectos secundarios no deseados.

15 Las dosis de la presente invención son aptas para la administración transmucosa de los profármacos descritos en el presente documento. Debido a la administración cerebral mejorada de los profármacos hidrofóbicos, en combinación con la mejora adicional debido a la administración transmucosa, se requieren dosis más pequeñas del profármaco para lograr el mismo o mayor efecto de la galantamina en el cerebro después de la escisión del profármaco y la liberación del compuesto activo. Es totalmente sorprendente que también dosis más bajas de las sales de GLN 1062 de la invención, dentro de los rangos de la invención, conlleven un efecto más pronunciado y/o más potente en la recuperación cognitiva en comparación con la administración oral de galantamina.

20 Estos regímenes de dosificación son particularmente beneficiosos cuando se administran en forma de sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062.

25 En una realización, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en las que GLN 1062 o una sal del mismo se administra por vía intranasal, bucal o sublingual como una solución del 2 a l 40 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 20 a 100 microlitros, preferiblemente en un solo evento de pulverización (intranasal u oral), de una a tres veces al día.

30 A estas dosis, es posible la recuperación cognitiva eficaz en pacientes con enfermedades cerebrales que no tienen (o solo tienen efectos secundarios muy leves) observables. Fue inesperado, en el momento de la invención, que a través de la combinación de GLN 1062 y la administración transmucosa tales dosis pudieran conducir a un tratamiento eficaz con galantamina a través de un régimen de dosificación que comprende un número relativamente pequeño de eventos de administración de volúmenes relativamente pequeños de compuesto activo (a través de pulverizaciones o administración de formulaciones transmucosa orales).

35 En una realización preferida, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en las que GLN 1062 o una sal del mismo se administra por vía intranasal, bucal o sublingual como una solución del 10 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 50 microlitros, preferiblemente en un solo evento de pulverización (intranasal u oral), de una a tres veces al día.

45 En una realización, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en las que la enfermedad cerebral a tratar es la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson, la sustancia química está en la forma de la sal de gluconato o sacarato de GLN 1062, que se administra por vía intranasal, bucal o sublingual como una solución del 2 al 40 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 20 a 100 microlitros, preferiblemente en un solo evento de pulverización (intranasal u oral), de una a tres veces al día.

50 Las formulaciones de sal de GLN 1062 muestran una solubilidad sorprendentemente alta, lo que permite que las dosis de GLN 1062 sean aplicadas con facilidad por los propios pacientes en pequeños volúmenes, proporcionando resultados terapéuticamente relevantes sin necesidad de dosis mucho más altas de los profármacos o de su fármaco original activo galantamina y sin la aparición de efectos secundarios significativos.

55 En una realización, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivos, en las que la enfermedad cerebral a tratar es la enfermedad de Alzheimer, la sustancia química está en la forma de sal de gluconato de GLN 1062, que se administra por vía intranasal, bucal o sublingual como una solución al 10 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 50 microlitros, preferiblemente en un solo evento de pulverización intranasal, dos veces al día.

60 En una realización, el modo de administración de la presente invención se caracteriza porque la aplicación intranasal se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 utilizando un dispositivo adecuado de dosis medidas, tal como un atomizador, pulverizador, atomizador de bombeo, gotero, tubo de compresión, botella de compresión, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medida, inhalador de pulverización nasal, dispositivo de presión positiva nasal continua y/o dispositivo de administración bidireccional accionado por respiración.



5 En una realización, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en las que la administración sublingual se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 debajo de la lengua mediante la aplicación de una o más gotas de una solución o una cantidad de partículas en forma de polvo liofilizado o emulsión debajo de la lengua y/o pulverizando la parte inferior de la lengua con un volumen preseleccionado de una composición líquida que comprende GLN 1062.

10 En una realización, la invención se refiere a GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en las que la administración bucal se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 al vestíbulo bucal dentro de la boca, entre la mejilla y las encías, en forma de polvo liofilizado o emulsión, o como comprimido de desintegración oral o bucodispersable (ODT).

15 En una realización, el sujeto de tratamiento de la presente invención se caracteriza por ser un mamífero, preferiblemente un ser humano.

20 En una realización de la presente invención, la enfermedad cerebral a tratar se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson, otros tipos de demencia, esquizofrenia, epilepsia, accidente cerebrovascular, poliomielitis, neuritis, miopatía, deficiencias de oxígeno y de nutrientes en el cerebro después de hipoxia, anoxia, asfixia, paro cardíaco, síndrome de fatiga crónica, diversos tipos de intoxicación, anestesia, en particular anestesia neuroléptica, trastornos de la médula espinal, inflamaciones, en particular trastornos inflamatorios centrales, delirio postoperatorio y/o delirio postoperatorio subsindrónico, dolor neuropático, abuso de alcohol y drogas, adicción al alcohol y a la nicotina y/o efectos de la radioterapia.

25 En una realización de la presente invención, la distribución de la sustancia química en un paciente después de la administración muestra una razón de concentración cerebro a sangre de más de 5, preferiblemente de más de 10, más preferiblemente de entre 15 y 25.

30 La invención se refiere, además, al uso de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sal por una vía transmucosa seleccionada del grupo que consiste en administración intranasal, bucal y/o sublingual.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 y preferiblemente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo en un mamífero, caracterizada porque la composición es adecuada para aplicación intranasal, bucal y/o sublingual. Por lo tanto, la invención se refiere a gotas nasales o gotas debajo de la lengua en forma de una composición líquida para administración transmucosa a través de membranas mucosas nasales o bucales.

40 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante administración transmucosa, en la que la composición es una solución acuosa que comprende del 2 al 40 %, preferiblemente del 5 al 15 %, y más preferiblemente del 10 % en peso por volumen (p/v) de la sustancia química.

50 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso como un medicamento tal como se describe en el presente documento, en el que la composición comprende N-etilpirrolidona. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso como un medicamento tal como se describe en el presente documento, en el que la composición comprende un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDD). Dichas composiciones comprenden preferiblemente gliceril caprilato, polietilenglicol, propilenglicol y/o dietilenglicol monoetil éter.

55 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante administración transmucosa, en la que la composición comprende una formulación de liberación sostenida que comprende quitosano.

60 Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso como un medicamento tal como se describe en el presente documento, que comprende una formulación en polvo micronizado de la sustancia química que se ha de administrar, preferiblemente con un tamaño de partícula de 0,01 a 1000 micras, preferiblemente de 0,1 a 100 o de 1 a 10 micras.

65 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante administración transmucosa, en la que la composición comprende un comprimido

sublingual, preferiblemente compuesto de monohidrato de lactosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona (PVP) y/o estearato de magnesio y, opcionalmente, un agente saborizante. De manera alternativa, la composición puede comprender un comprimido sublingual compuesto de manitol, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido ascórbico y/o estearato de magnesio, opcionalmente con un agente aromatizante.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante administración transmucosa, en la que la composición comprende un comprimido de múltiples capas con recubrimiento resistente a los ácidos digestivos, como el que comprende eudragit.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende GLN 1062 del 2 al 40 % en peso por peso (p/p), preferiblemente del 10 al 30 %, o más preferiblemente del 5, del 10, del 20 o del 30 % en peso por peso (p/p) en una composición en forma de un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDD), una formulación de liberación sostenida que comprende quitosano, una formulación de polvo micronizado o comprimido sublingual o bucal.

De acuerdo con la invención, el agente terapéutico para el SNC es el reconocido fármaco antidementivo galantamina, el profármaco es el éster benzoico de la galantamina (benzoato de galantamina, GLN 1062, o de otro modo denominado "Memogain") y las formas de sal utilizadas para la administración intranasal son las sales de lactato, gluconato o sacarato de dicho benzoiléster GLN 1062. GLN 1062 también se conoce como (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-Benzofuro [3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol,6-benzoato. Por ejemplo, la sal de gluconato de Memogain también se conoce como el gluconato de benzoato de galantamina.

#### Descripción detallada de la invención

Una descripción detallada de la presente invención abarca los siguientes desarrollos:

(1) En realizaciones preferidas, el profármaco de galantamina GLN 1062 es significativamente más lipofílico que el compuesto original, lo que mejora el transporte pasivo a través de la barrera hematoencefálica (BHE) en el cerebro.

(2) El GLN 1062 es farmacológicamente inactivo y, por lo tanto, no produce ningún GI u otros efectos secundarios significativos, siempre que permanezca sin escindir en el tejido en particular. Después de la escisión enzimática, a partir de cada molécula del profármaco se forma una molécula del fármaco original, lo que produce el efecto farmacológico completo del fármaco. Si la escisión se da preferentemente en el cerebro, debido a una mayor distribución en este órgano y a la disponibilidad de enzimas endógenas adecuadas en el mismo, se logra una concentración significativamente mayor de fármaco en los sitios objetivo del SNC y, por consiguiente, se obtienen mayores efectos beneficiosos.

(3) El transporte preferencial al cerebro del órgano objetivo se optimiza aún más de manera sorprendente y beneficiosa mediante las vías de administración transmucosa en la cavidad oral o nasal.

(4) Las formulaciones en dosis altas y las formulaciones de liberación prolongada de los profármacos optimizan aún más la farmacocinética de la absorción en el cerebro, manteniendo los niveles de fármaco en el mismo, para una eficacia de acción óptima.

Tomadas en conjunto, estas características de las formulaciones de GLN 1062 fomentan la administración al cerebro de concentraciones mucho más altas de fármaco que las que se pueden lograr mediante la administración oral en forma de comprimidos del fármaco no modificado. La mejor distribución del medicamento en el cerebro reduce drásticamente todos los efectos secundarios producidos localmente en el tracto GI, lo que permite aplicar inmediatamente una dosis eficaz del fármaco a sus moléculas objetivo ubicadas en el SNC, por ejemplo, a los receptores nicotínicos y las colinesterasas.

Como la barrera hematoencefálica (BHE), ubicada a nivel de los capilares cerebrales, es la barrera principal para el paso de fármacos del compartimento sanguíneo al cerebro, el enfoque inicial de optimizar la penetración de los profármacos a través de la BHE arrojó resultados prometedores. Las células endoteliales de microvasos cerebrales que forman la BHE tienen como características morfológicas típicas uniones estrechas entre las células, ausencia de fenestraciones y disminución de la actividad pinocítica. Una variedad de enzimas contribuye aún más a la naturaleza restrictiva de la BHE. La capacidad de los fármacos para cruzar la BHE depende principalmente de sus propiedades fisicoquímicas, tal como de su lipofilia. En consecuencia, los compuestos considerados en la presente divulgación son todos profármacos con lipofilia mejorada, en comparación con sus compuestos originales.

La BBCR debe entenderse como la razón de concentración de cerebro a sangre después de que se haya alcanzado el equilibrio de transporte a través de la BHE.

En general, un valor LogP de un derivado de galantamina de aproximadamente 1,3 conduce a una BBRC (razón de

concentración de cerebro a sangre) de aproximadamente 2 o algo menos que 2, un valor logP de aproximadamente 2 conduce a una BBRC de aproximadamente 5 a 10 y un valor logP de aproximadamente 3 conduce a una BBRC de aproximadamente 20 o más de 20. Esto pretende ser una guía para comparar los valores logP con la permeabilidad de la BHE y puede variar para algunos compuestos en particular. Esta directriz no representa una característica limitante de la invención.

Los profármacos se definen como agentes terapéuticamente inactivos *per se* que se transforman de manera predecible en ubicaciones específicas del cuerpo en metabolitos activos. En este sentido, los profármacos son precursores inactivos de los fármacos originales que se transforman en agentes activos *in vivo* mediante escisión enzimática o procesos químicos espontáneos de manera predecible. En los profármacos analizados en el presente documento, existe preferiblemente un enlace éster covalente entre el fármaco original y el resto transportador de profármaco seleccionado, y tras la escisión de este enlace éster, de manera ideal en el cerebro del órgano objetivo, el profármaco inactivo libera el fármaco activo original en sus sitios objetivo en el SNC o cerca de los mismos.

La absorción rápida en la cavidad oral se logra mejor mediante la administración sublingual, ya que el grosor de la mucosa en esta área es menor que en otras áreas bucales, además de estar significativamente menos queratinizada (Shojae A (1998) Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. J Pharm Pharmaceut Sci 1: 15-30). Las formulaciones sublinguales de disolución rápida, tales como los comprimidos de degradación rápida o las cápsulas llenas de líquido, también pueden ayudar a reducir la degradación enzimática del profármaco en la saliva. La cavidad nasal, con su gran área de superficie, su alta vasculatura y su bajo ambiente enzimático, también proporciona un punto de partida prometedor para regímenes de administración alternativos. La administración intranasal es capaz de proporcionar un alto nivel de biodisponibilidad similar a la administración intravenosa con las ventajas de la no invasividad, la facilidad de autoadministración, la comodidad del paciente y el cumplimiento del paciente en comparación con esta última. Estas ventajas pueden resultar conocidas de forma general por los profesionales de la técnica; sin embargo, quedan obstáculos importantes para el desarrollo de dichas vías de aplicación. Para el suministro sistémico crónico, deben resolverse los problemas de daño epitelial y toxicidad y para una biodisponibilidad suficiente se proporcionan altas concentraciones de fármaco en pequeños volúmenes de vehículo. Esto requiere la primera selección de compuestos químicos adecuados que permitan las formulaciones y concentraciones requeridas, además de encontrar procedimientos apropiados para su administración y, finalmente, desarrollar sales y/o soluciones preferidas de los mismos que permitan la administración óptima de sustancias eficaces al cerebro.

Por lo tanto, no era predecible a la luz del estado de la técnica, qué compuestos proporcionarían resultados satisfactorios con respecto a modos de administración alternativos. Tampoco es posible predecir a partir del estado de la técnica, qué sales y/o formulaciones podrían generarse para los profármacos de la presente invención, ni si estos productos proporcionarían una penetración de la BHE y una escisión a sustancia activa en el cerebro eficaces.

Las formulaciones profármaco adecuadas de acuerdo con la invención se seleccionaron de la siguiente manera. Mediante la monitorización de las concentraciones del profármaco en todo el cerebro y el plasma sanguíneo después de la inyección intravenosa del profármaco en animales, se determinó su BCCR básica.

Al monitorizar adicionalmente las concentraciones del fármaco original liberado en el cerebro y la sangre, se determinaron las tasas y la eficacia de la conversión del profármaco en fármaco. Estos estudios demostraron que la absorción de profármacos en el cerebro fue realmente muy rápida y que la rápida absorción favoreció enormemente que la conversión del profármaco en fármaco tuviera lugar en el cerebro. Como se sabe que la mayoría de los fármacos originales estudiados actúan como inhibidores de la colinesterasa, se razonó y luego se demostró que los profármacos relacionados se escinden a sus fármacos originales activos mediante las esterases de tipo butirilesterasa y carboxiesterasa.

Luego se hizo el cambio a la administración transmucosa en la cavidad oral y nasal y se determinó una vez más en modelos animales, la cinética de la absorción en el cerebro, los niveles de fármaco obtenidos en el mismo y la farmacodinámica alcanzada en comparación con la administración oral del derivado y el fármaco original. La administración por vía transmucosa de las sustancias químicas descritas en el presente documento representa una ventaja sorprendente e inesperada en comparación con los procedimientos de administración oral previamente conocidos. En el estado de la técnica no se divulgó ni se sugirió que ciertos derivados de galantamina pudieran transportarse preferentemente al cerebro mediante la administración transmucosa. Como se describió anteriormente, los intentos anteriores de aplicación intranasal de galantamina habían fracasado debido a sus propiedades fisicoquímicas deficientes. Sorprendentemente, la aplicación transmucosa de los derivados de galantamina, tal como se describe en el presente documento, como sustancias químicas preferidas, permite mejorar las razones de concentración de cerebro a sangre. Este efecto es sorprendente a la luz de los fracasos anteriores de regímenes de administración similares para la galantamina misma.

Una finalidad de la presente invención es, por lo tanto, presentar novedosos productos terapéuticos para el SNC que tengan una biodisponibilidad cerebral óptima debido a que se formulan como profármacos lipofílicos y se administran a través de vías de absorción transmucosa en la cavidad oral o nasal.

- La invención se basa en el entendimiento fundamental de que el propio compuesto base, es decir, la galantamina, tiene que administrarse al cerebro cruzando la barrera hematoencefálica. Debido al hecho de que la galantamina en sí misma tiene un valor LogP muy bajo y, por lo tanto, no es capaz de pasar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientemente eficaces, es necesario modificar el compuesto base de una manera que haga que la
- 5 sustancia sea más lipofílica para poder cruzar más eficazmente la barrera hematoencefálica. Una vez que la sustancia ha alcanzado el cerebro, el compuesto base modificado, preferiblemente una sustancia química (SQ) de acuerdo con la fórmula I o II, se reconvierte mediante la escisión enzimática del enlace éster en el residuo R1 al propio compuesto base eficaz, a saber, galantamina.
- 10 Un objetivo de la invención es suministrar al cerebro el compuesto químico de una manera que asegure que una cantidad eficaz del compuesto base (después de la escisión dentro del cerebro luego de cruzar la barrera hematoencefálica) esté disponible en el cerebro, en particular con el fin de asegurar una mayor biodisponibilidad del compuesto base de galantamina posterior.
- 15 Como se describió anteriormente (Maelicke *et al.*, Memogain is a galantamina Pro-drug having Dramatically Reduced Adverse Effects and Enhanced Efficacy, J Mol Neurosci (2010) 40:135-137) la sustancia de acuerdo con la fórmula I es un prófármaco inactivo de galantamina que tiene una biodisponibilidad en el cerebro más de 10 veces mayor que las mismas dosis de galantamina. Dicho derivado de galantamina se puede obtener mediante una modificación química de un solo paso del fármaco original (galantamina). La modificación elimina casi por completo
- 20 la actividad farmacológica de la galantamina en sus dos objetivos principales en el cuerpo humano, el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y la acetilcolinesterasa (AChE). A la concentración fisiológicamente interesante de 1  $\mu$ M, Memogain tiene menos del 4 % de la inhibición de la esterasa inducida por la misma concentración de galantamina.
- 25 Los datos de síntesis, preparación y farmacocinética de la sustancia de acuerdo con la fórmula I se describen previamente en detalle en el documento WO 2009/127218 A1, así como en el documento US 2009/0253654 A1.
- Se prefiere administrar la sustancia química de la presente invención mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en administración intranasal, bucal, incluida sublingual y/o intravenosa. Esta forma de administración
- 30 garantiza un transporte biológico relativamente corto al cerebro desde el sitio de aplicación, a saber, boca, nariz, lengua, bucal, intravenosa. Por lo tanto, la posibilidad de desintegración de la sustancia química es baja y la probabilidad de un transporte eficaz desde la localización de aplicación cercana a la barrera hematoencefálica es alta.
- 35 De acuerdo con una realización de la invención, GLN 1062 se usa como una sal de lactato, gluconato o sacarato, que tiene una solubilidad en agua de al menos el 10 %, preferentemente de más del 20 %.
- Se pretende utilizar GLN 1062 de manera que permita la distribución de la sustancia química en un paciente después de la administración a una razón de concentración de cerebro a sangre de más de 5, preferiblemente de
- 40 más de 10, más preferiblemente de entre 15 y 25.
- Para ser adecuado para la administración transmucosa en la cavidad oral o nasal, el GLN 1062 se formula preferiblemente como soluciones salinas acuosas de alta concentración, o como emulsiones, o como sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDD) o como formulaciones de polvo micronizado. Fue sorprendente que las soluciones farmacéuticamente aplicables de las sales de Memogain cumplieran con los
- 45 criterios de una adecuada estabilidad, concentración, pH, osmolaridad, tolerancia pequeña y nasal de la mucosa nasal en solución para aplicación intranasal, como se describe en la siguiente tabla 1.

**Tabla 1.**

<b>Criterios de aceptación</b>	<b>Preclínica</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Mercado</b>
Concentración máxima deseada	25 %	25 %	10 %
Concentración máxima aceptable	20 %	10 %	5 %
pH	4,5 - 7	5 - 6,5	5 - 6,5
Estabilidad química	> 3 horas	> 7 días	> 2 años
Estabilidad de la solución	> 3 horas	> 7 días	> 2 años
% F en rata	> 80 %	n.a.	n.a.
Osmolaridad	>250 mosmol/l	>250 mosmol/l	>250 mosmol/l

<b>Criterios de aceptación</b>	<b>Preclínica</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Mercado</b>
Olor	no desagradable	no desagradable	no desagradable
Tolerancia de la mucosa nasal	sin irritación significativa durante el estudio de dosis repetidas de 28 días en ratas y perros	sin irritación en humanos	sin irritación en humanos durante el período de administración

5 La composición farmacéutica es preferiblemente una solución acuosa que comprende del 2 al 20 % en peso por volumen (p/v), preferiblemente del 5 al 15 % en peso por volumen (p/v), más preferiblemente el 10 % en peso por volumen (p/v) de GLN 1062. Para ser adecuado para la administración transmucosa en la cavidad oral o nasal, el GLN 1062 se formula preferiblemente como soluciones salinas acuosas de alta concentración, o como emulsiones, o como sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDD) o como formulaciones en polvo micronizado.

10 La expresión administración transmucosa se refiere a la entrada de un agente farmacéutico a través de, o atravesando, una membrana mucosa. Las vías de administración transmucosa de la presente invención se definen como intranasales, bucales y/o sublinguales.

15 Administración nasal o intranasal se refiere a cualquier forma de aplicación del profármaco o composición farmacéutica del mismo a la cavidad nasal. La cavidad nasal está cubierta por una mucosa fina que está bien vascularizada. Por lo tanto, una molécula de fármaco se puede transferir rápidamente a través de la capa de células epiteliales individuales sin metabolismo hepático e intestinal de primer paso. Por lo tanto, la administración intranasal se utiliza como una alternativa a la administración oral de, por ejemplo, comprimidos y cápsulas, que conducen a una degradación extensa en el intestino y/o el hígado.

20 Administración bucal se refiere a cualquier forma de aplicación que conduzca a la absorción a través de la mucosa bucal, preferiblemente relacionada con la adsorción en el interior de la mejilla, la superficie de un diente o la encía al lado de la mejilla.

25 Administración sublingual se refiere a la administración debajo de la lengua, por lo que el producto químico entra en contacto con la membrana mucosa debajo de la lengua y se difunde a través de ella.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración bucal y/o sublingual pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables adicionales, por ejemplo, una unidad de dosificación bucal puede comprender el agente activo que ha de ser administrado además de un portador polimérico que se bioerosiona y proporciona la administración del agente activo durante un período de tiempo predeterminado y, preferiblemente, un lubricante, tal como estearato de magnesio. Los agentes portadores adicionales son conocidos por los expertos en la materia. Este agente activo puede estar compuesto físicamente con materiales de algunas o todas las clases de ingredientes que funcionan como controles de pH, agentes conservantes, agentes de control de la viscosidad, potenciadores de la absorción, agentes estabilizantes, disolventes y vehículos portadores. Dichos agentes pueden estar presentes en forma sólida o líquida en la composición farmacéutica.

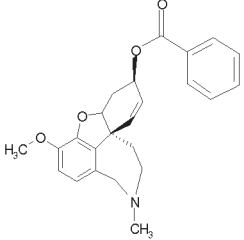
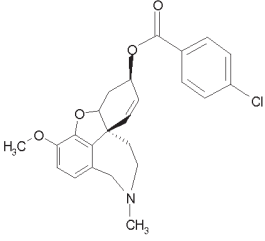
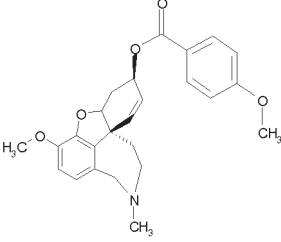
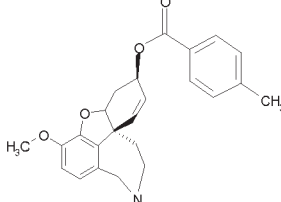
40 Puede estar presente en dicha composición farmacéutica un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), es decir, un sistema de administración de medicamentos que utiliza una microemulsión obtenida por medios químicos en lugar de mecánicos. Es decir, por una propiedad intrínseca de la formulación del fármaco, en lugar de por una mezcla y manipulación especiales. Emplea el efecto familiar mostrado por el anetol en muchos licores con sabor a anís. Las microemulsiones tienen un potencial significativo para su uso en la administración de fármacos, y los SMEDDS (incluidas las llamadas microemulsiones "tipo U") son los mejores sistemas identificados hasta la fecha. Los SMEDDS son de particular valor para aumentar la absorción de fármacos lipofílicos que se toman por vía oral. Los SMEDDS puede incluir, de manera no limitante, formulaciones de los fármacos anetol tritona, oridonina, curcumina, vinpocetina, tacrolimus, clorhidrato de berberina, nobiletina y/o piroxicam.

50 El término sal se refiere preferiblemente a compuestos que comprenden un átomo de N protonado y cargado positivamente en la estructura de anillo de 7 miembros del compuesto base.

55 "Administración" o "tratamiento", tal como se aplica a un animal, humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, se refiere al contacto de un producto farmacéutico, terapéutico, agente de diagnóstico, compuesto o composición para el animal, humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. "Administración" y "tratamiento" pueden referirse, por ejemplo, a métodos terapéuticos, de placebo, farmacocinéticos, de diagnóstico, de investigación y experimentales. "Tratamiento", tal como se aplica a un sujeto humano, veterinario o de investigación, se refiere al tratamiento terapéutico, a las medidas profilácticas o preventivas, a las aplicaciones de investigación y diagnóstico.

La invención abarca la administración de una cantidad eficaz de sustancia química tal como se describe en el presente documento a un paciente que lo necesita. "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para mejorar un síntoma o signo de un trastorno o afección fisiológica o una cantidad suficiente para permitir o facilitar un diagnóstico del trastorno o afección fisiológica. Una cantidad eficaz para un paciente o sujeto veterinario particular puede variar dependiendo de factores tales como la afección que se está tratando, la salud general del paciente, la vía y la dosis de administración del procedimiento y la gravedad de los efectos secundarios. Una cantidad eficaz puede ser la dosis máxima o el protocolo de dosificación que evite efectos secundarios significativos o efectos tóxicos. El efecto dará como resultado una mejora de una medida de diagnóstico, parámetro o señal detectable en al menos un 5 %, generalmente en al menos un 10 %, más generalmente en al menos un 20 %, más usualmente en al menos un 30 %, preferiblemente en al menos un 40 %, más preferiblemente en al menos un 50 %, más preferiblemente en al menos un 60 %, idealmente al menos un 70 %, más idealmente al menos un 80 %, y más idealmente al menos un 90 %, siendo el 100% definido como el parámetro de diagnóstico mostrado por un sujeto normal. La "cantidad eficaz" también se refiere a una cantidad de la sustancia profármaco o composición farmacéutica de la misma, suficiente para permitir o facilitar la mejora y/o el diagnóstico de un síntoma o signo de un trastorno, afección o estado patológico.

Las sustancias químicas se describen en la Tabla 2.

Número de identificación del compuesto	estructura molecular	abreviatura
GLN-1062		Bz-Gal
GLN-1081		4-Cl-Bz-Gal
GLN-1082		4-MeO-Bz-Gal
GLN-1083		4-Me-Bz-Gal

Número de identificación del compuesto	estructura molecular	abreviatura
GLN-1084		3,4-Cl2-Bz-Gal
GLN-1085		4-tBu-Bz-Gal
GLN-1086		3-CF3-4-Cl-Bz-Gal
GLN-1088		4-CF3-Bz-Gal
GLN-1089		2,4-Cl2-Bz-Gal
GLN-1090		4-NO2-Bz-Gal

Número de identificación del compuesto	estructura molecular	abreviatura
GLN-1091		3-Cl-Bz-Gal
GLN-1092		3-CF3-Bz-Gal
GLN-1093		3-NO2-Bz-Gal
GLN-1094		3,5-Cl2-Bz-Gal
GLN-1095		3-Me2N-Bz-Gal
GLN-1096		3-Me-Bz-Gal

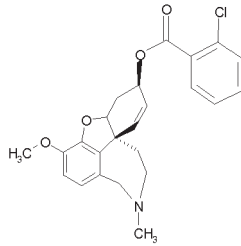


Número de  
identificación del  
compuesto

estructura molecular

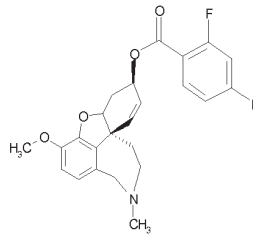
abreviatura

GLN-1097



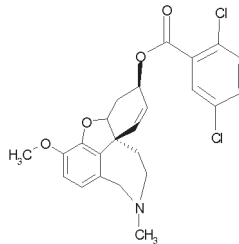
2-Cl-Bz-Gal

GLN-1098



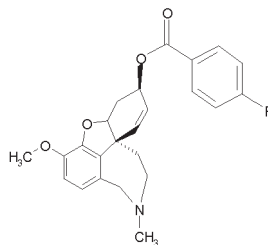
2,4-F2-Bz-Gal

GLN-1099



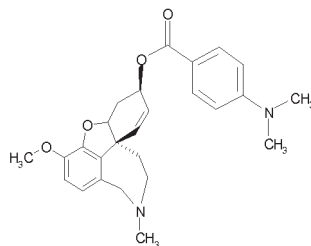
2,5-Cl2-Bz-Gal

GLN-1100



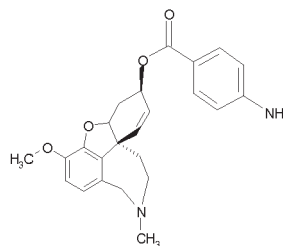
4-F-Bz-Gal

GLN-1101



4-NMe2-Bz-Gal

GLN-1102



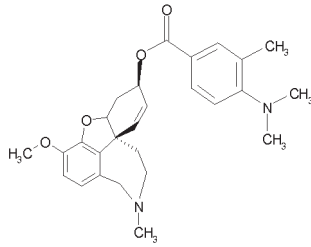
4-NH2-Bz-Gal

Número de  
identificación del  
compuesto

estructura molecular

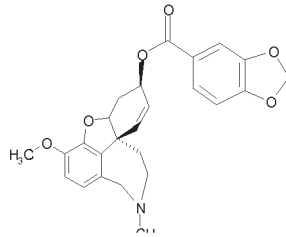
abreviatura

GLN-1103



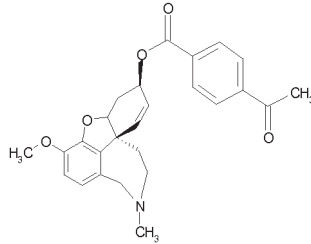
i-Me-4-NMe<sub>2</sub>-Bz-Gal

GLN-1104



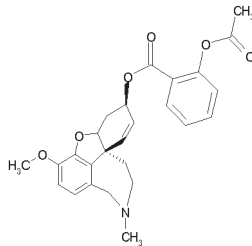
3,4-OCH<sub>2</sub>O-Bz-Gal

GLN-1105



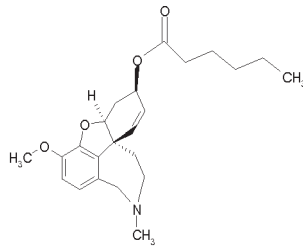
4-Ac-Bz-Gal

GLN-1113



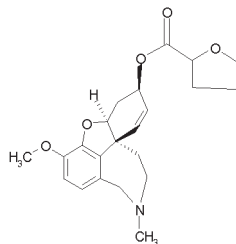
2-AcO-Bz-Gal

GLN-0993



n-Hex-Gal

GLN-1060



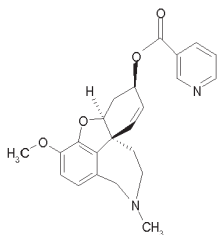
Número de identificación del compuesto	estructura molecular	abreviatura
GLN-1061		
GLN-1106		3-Th-Bz-Gal
GLN-1107		2-Th-Bz-Gal
GLN-1108		5-Cl-2-Th-Bz-Gal
GLN-1109		5-Im-Bz-Gal
GLN-1110		5-OA-Bz-Gal
GLN-1111		5-Th-Bz-Gal

**Número de  
identificación del  
compuesto**

**estructura molecular**

**abreviatura**

**GLN-0926**



**Nic-Gal**

## FIGURAS

5 La invención se describe más detalladamente mediante las figuras. Estas no están destinadas a limitar el alcance de la invención.

Figura 1: Diagrama de difracción de polvo del gluconato de Memogain obtenido mediante el uso de dioxano.

10 Figura 2: Isoterma de adsorción/desorción de monohidrato de gluconato de Memogain.

Figura 3: Pérdida de peso al calentar monohidrato de gluconato de Memogain.

Figura 4: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la torta húmeda de gluconato de Memogain.

15 Figura 5: Diagrama de difracción de polvo de gluconato de Memogain obtenido mediante el uso de etanol.

Figura 6: Razones de concentración de cerebro a sangre experimentales para galantamina y varias progalantaminas.

20 Figura 7: El Memogain intranasal es más potente que la galantamina. Los ratones se expusieron a escopolamina y se dosificaron con concentraciones crecientes de galantamina oral y Memogain intranasal antes de la evaluación del rendimiento en el modelo T-maze de ratón.

25 Figura 8: El efecto de primer paso de Gln-1062 se evaluó después de la dosificación intravenosa e intraportal de 3 mg/kg en ratas Wistar.

Figura 9: La administración intranasal de Memogain conduce a bajas cantidades de galantamina liberada en plasma.

30 Figura 10: Memogain produce menos efectos secundarios gastrointestinales que la galantamina.

Figura 11: La menor toxicidad de Memogain se debe a los niveles plasmáticos de galantamina en estado estacionario más bajos resultantes de la escisión enzimática del profármaco.

35 Figura 12: Los perfiles farmacocinéticos de Memogain y galantamina en ratas Wistar hembra después de la aplicación nasal de sal de Memogain al 5 % en NEP al 10 % en agua, 10  $\mu$ L por fosa nasal, un total de 20  $\mu$ L que contiene 1 mg se muestran a continuación.

40 Figura 13: Los ratones fueron inyectados con 3 mg/kg de Memogain o galantamina por vía intravenosa. Los datos demuestran que la galantamina no penetra bien en el cerebro en comparación con Memogain.

Figura 14: Administración intranasal de Memogain en un estudio de PK con ratas. La dosificación de 5 mg/kg intranasal (i.n.) de Memogain se realizó en condiciones similares a GLP.

## 45 Ejemplos

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos pretenden describir con más detalle la invención a modo de ejemplo práctico y no representan una descripción limitante de la invención.

50 **Ejemplo 1. Soluciones salinas acuosas de alta concentración y soluciones de disolventes orgánicos de profármacos.**

Para uno de los fármacos considerados en el presente documento, la galantamina, se desarrollaron formulaciones

intranasales previamente sobre la base de soluciones acuosas de sales altamente solubles (documento WO 2005/102275 A1; Leonhard AK *et al.* (2005) Development of a novel high-concentration galantamina formulation suitable for intranasal delivery. *J Pharmaceut Sciences* 94: 1736-1746; Leonard AK *et al.* (2007) In vitro formulation optimization of intranasal galantamina leading to enhanced bioavailability and reduced emetic response in vivo. *Int J Pharmaceutics* 335: 138-146).

Mientras que las formulaciones de sal de galantamina documentadas permitieron la administración de galantamina en dosis similares a las recomendadas para la administración oral de comprimidos, la administración intranasal no mejoró la razón de concentración de galantamina de cerebro a sangre, ya que las propiedades fisicoquímicas del fármaco y, por lo tanto, la penetración a través de la BHE no cambiaron con este enfoque. En contraste, cuando las mismas formulaciones de sal se forman a partir de los profármacos descritos en el presente documento, se logra un gran aumento de la lipofilia (logP), concomitantemente con una mejor penetración a través de la BHE. Esto se puede ver en la Figura 1.

La combinación de la formación de sal con las propiedades del profármaco, en particular con respecto a GLN 1062, muestra un efecto sinérgico de la absorción mejorada a través de la membrana mucosa y la absorción directa al cerebro, permitiendo así un mejor suministro al sitio de acción.

La penetración de la barrera hematoencefálica lograda por las diversas sales de la invención, en comparación con el compuesto base de galantamina, pero también en comparación con la administración oral de los propios derivados, aumenta de manera inesperada y significativa.

### 1.1. Sal de Memogain con ácido acético: (Procedimiento general A):

A la solución de Memogain (502 mg, 1,28 mmol en 2 ml de etanol al 96 %) se le añadió ácido acético (463 mg, 7,71 mmol) y la solución resultante se agitó durante algún tiempo y se dejó durante la noche para la formación de sal, dando como resultado la precipitación de la sal de acetato. El rendimiento se mejoró mediante la adición de éter dietílico y el precipitado se filtró y se lavó con etanol al 96 %. El precipitado se secó en un desecador a temperatura ambiente, a 40 mbar por 20h. Resultados: sólido incoloro (higroscópico). Rendimiento: 62 %, p.f.: 89,3-91,2 °C, HPLC > 95 %. Análisis elemental: calculado para  $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot 1,5 CH_3COOH$  C:71,24, H:6,46, N:3,32 encontrado C: 71,36, H:6,17, N:3,43.

Se obtuvieron otras varias formas cristalinas que contienen 1-2 equivalentes molares de ácido acético de una manera similar cambiando las cantidades relativas de Memogain y ácido, así como el método de precipitación.

### 1.2. Sal de Memogain con ácido láctico según la reivindicación 1: (Procedimiento general B):

A la solución de 2,5 g de Memogain (6,4 mmol) en metanol (4 ml) se añadió una solución de ácido láctico racémico al 95 % (7,85 mmol) en metanol (2 ml) a 40-50 °C y se agitó durante 20 min. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó primero utilizando un rotavapor durante 2 horas a 9 mbar y a 50 - 60 °C, seguido de secado durante la noche a 40 mbar a temperatura ambiente, dando como resultado una espuma sólida de color amarillo claro que era altamente higroscópica. Rendimiento: 98,92 %, p.f.: 62,9-64,1 °C, análisis elemental: calculado para  $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot 1,1 C_3H_6O_3$  C:66,84, H:6,49, N:2,86. Encontrado: C:66,69, H:6,45, N:2,80 pureza por HPLC > 97 %.

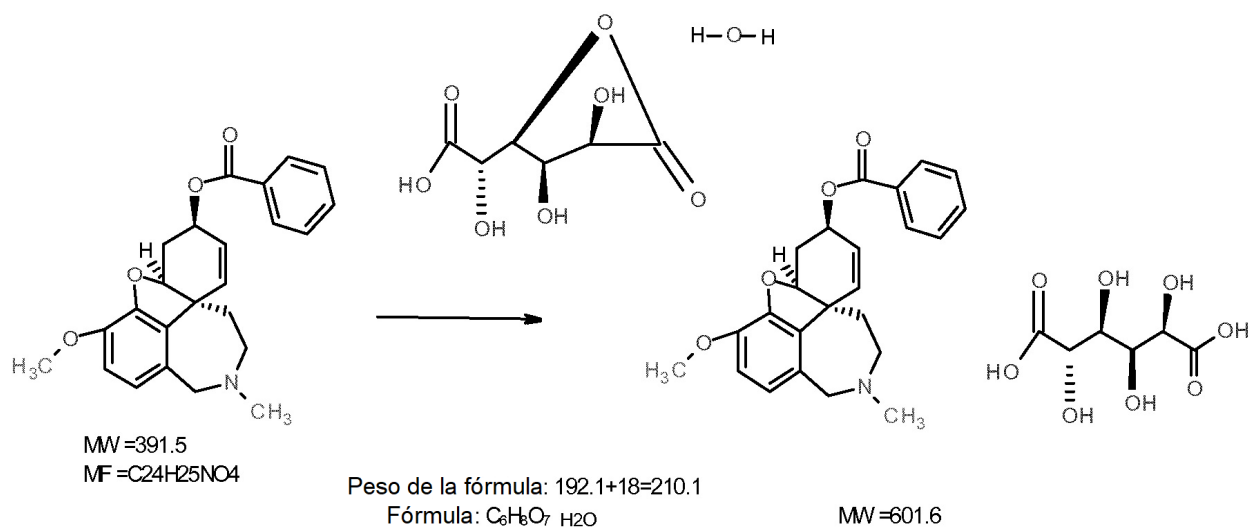
De manera similar, se obtuvo la sal correspondiente con (+)- ácido láctico: calculado para  $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot 1,5 C_3H_6O_3$  C:65,01, H:6,51, N:2,66. Encontrado: C:64,91, H:6,28, N:2,70.

### 1.3. Sal de Memogain con ácido cítrico:

Usando el procedimiento general B pero etanol seco como disolvente, se obtuvo el citrato con un rendimiento de 91,0 % como un sólido pegajoso que se convirtió en un sólido incoloro después de la trituración usando dietiléter seco seguido de una evaporación a alto vacío con p.f.: 117,5-119 °C Análisis elemental: calculado para C:73,64, H:6,44, N: 3,58 Encontrado C:59,61, H:5,93, N:2,26. HPLC > 97 %.

### 1.4. Sal de Memogain con ácido sacárico según la reivindicación 1 (Procedimiento general C):

A una solución de Memogain (1120 mg) en etanol al 96 % (4 ml) se le añadió una solución de sacarolactona (200 - 604 mg) en etanol al 96 % (3 ml) a 60°. La solución caliente se diluyó inmediatamente con acetato de etilo dando como resultado la formación de un precipitado incoloro que se filtró después de enfriar a 5° durante 2 horas, se lavó con acetato de etilo y se secó a 40 mbar durante 20 horas a temperatura ambiente. para dar un rendimiento del 83,7 % de la sal de ácido sacárico en forma de un sólido incoloro con p.f.: 132-134 °C y una pureza por HPLC de > 97 %. Análisis elemental: calculado para  $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot C_6H_{10}O_8$  C:59,89, H:5,86, N:2,33. Encontrado: C:60,10, H:5,61, N:2,37. La lactona del ácido sacárico se hidroliza con agua presente en estas condiciones dando como resultado la sal descrita.



### 1.5. Sal de Memogain con ácido glucónico según la reivindicación 1:

- 5 Siguiendo el procedimiento general C a partir de Memogain (150 mg, 0,38 mmol) pero utilizando dioxano como disolvente y una solución de ácido D-glucónico delta-lactona (68,2 mg, 0,38 mmol) en agua que contiene dioxano (13 mg, 0,76 mmol) y agitando a 50-60 °C durante 30 minutos hasta que se obtuvo una solución clara seguida de la adición de dietiléter seco (10 ml) a la solución enfriada, se obtuvo un precipitado incoloro que se filtró, se lavó con dietiléter y se secó para obtener 170 mg (75,6 %) de la sal como un sólido cristalino, incoloro. p.f.:159,3-159,4 °C
- 10 HPLC pureza > 98 % Análisis elemental: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> \* 1,5 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> C:57,80, H:6,32, N:2,04. Encontrado: C:58,22, H:5,98, N:2,28. El diagrama de difracción de polvo de esta sal se muestra en la Figura 1.

A partir de un experimento similar a dos veces la escala, pero sin añadir dietiléter para la precipitación, se formaron cristales espontáneos al reposar a temperatura ambiente durante 3 días, luego se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron para obtener 145 mg (32 %) de la sal 1:1 en forma de cristales incoloros con p.f. 173,3-173,4 °C calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> \* C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> C:61,32, H:6,35, N:2,38. Encontrado: C:61,65, H:6,27, N:2,64. La microtitulación de esta sal verificó la estequiometría calculada a partir del análisis elemental.

En condiciones similares, pero secando prolongadamente, se obtuvieron otras formas de sal que contenían 0-2 equivalentes de agua en el cristal. Se sabe que el ácido D-glucónico delta-lactona se hidroliza a ácido glucónico en agua.

En un procedimiento alternativo, se utilizó etanol como disolvente. Por lo tanto, se añadió Memogain (9,4 g, 24 mmol) en etanol al 96 %) a una solución de ácido D-glucónico delta-lactona (6416 mg, 36 mmol) en etanol al 96 % (10 ml) y se calentó a 50-60 °C. durante 30 minutos hasta obtener una solución clara que se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días con la formación de un precipitado incoloro que se filtró, se lavó con etanol seco (2 x 20 ml) e isopropanol (60 ml) y se secó a 40 mbar a temperatura ambiente durante 20 h para obtener 7,91 g (84,2 %) del producto como un sólido cristalino incoloro, p.f.: 122-126 °C, HPLC pureza > 98 %. Análisis elemental: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> \* C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> \* H<sub>2</sub>O C:59,50, H:6,49, N:2,31. Encontrado: C:59,60, H:6,59, N:2,32.

Esta sal se usó para obtener la isoterma de adsorción/desorción del agua (Figura 2), así como la pérdida de peso por calentamiento (Figura 3). Además, mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la torta húmeda de gluconato de Memogain se determinó que el secado se realiza entre 53 y 87 °C y que se derrite a unos 123 °C (Figura 4). El diagrama de difracción de polvo de esta sal se muestra en la Figura 5.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,35-7,46(d,2H), 7,09-6,94 (t,1H), 6,92-6,80 (t,2H),6,59-6,36 (m, 2H), 6,14-6,00(d, 1H), 5,85-5,72(m, 1H), 5,16-5,07(s, 1H), 4,48-4,31(m, 4H), 4,13-3,84(m, 5H), 3,73-3,53(m, 6H), 3,53-3,39 (m, 5H), 2,76-2,58(s, 3H)2,39-2,21(d, 1H), 2,06-1,69(m, 3H) <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 178,39 (s, 1C), 167,03 (s,1C), 146,09 (s, 1C), 145,11 (s,1C), 133,09 (s,1C),131,57(s,1C),129,26 (s,1C), 128,04(s,1C), 123,75(s,1C), 123,40(s,1C), 119,02(s,1C), 118,74(s,1C)118,67(s,1C), 112,05(s,1C), 85,82(s,1C), 73,93(s, 1C), 73,52(s, 1C), 72,46(s, 1C), 71,07(s, 1C), 70,81(s, 1C), 64,23(s, 1C),62,54(s, 1C), 58,51 (s, 1C), 55,52(s, 1C), 53,98(s, 1C), 46,50(s, 1C), 40,96(s, 1C)40,82 (s, 1C), 32,07 (s, 1C), 26,83(s, 1C).

Utilizando los procedimientos generales A, B y C, las siguientes sales se prepararon en una escala de 0,5 a 10 mmol de manera similar y se obtuvieron rendimientos no optimizados de 42-91 %. Para aquellas sales que se obtuvieron en estado cristalino se indican los puntos de fusión. Las sales que mostraron solubilidad en agua superior al 10 % o incluso al 20 % se investigaron más a fondo.

Además de esta lista, pueden usarse las sales farmacéuticamente aceptables tal como se describe en la tabla 1 del libro *Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Uses*, Stahl, P.H. and Wermuth, C.G., eds., VHCA Verlag 2002.

### 1.6. Prueba de solubilidad

5 Se sonicaron 10 mg de la sal correspondiente y 100 microlitros de agua durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución o suspensión resultante se centrifugó durante 3 minutos y se filtró utilizando una punta de filtro. 10 microlitros del filtrado se transfirieron en un matraz volumétrico y se diluyeron a 10,0 ml con agua para obtener la solución de la muestra. Se inyectaron 20 microlitros de esta solución de muestra para HPLC y se cuantificó la cantidad de Memogain utilizando una columna Merck Chromolith RP18 y un gradiente de 5 % a 60 % de acetonitrilo y agua, ambos solventes que contienen 0,1 % de ácido fórmico, volumen de inyección: 20 microlitros.

15 Las sales de Memogain de ácido acético, ácido maleico, ácido láctico (sal de lactato), ácido cítrico, ácido sacárico (sal de sacarato) y ácido glucónico (sal de gluconato) mostraron solubilidad en agua por encima del 10 %.

20 Las sales de lactato, gluconato, maleato y sacarato de Memogain mostraron solubilidad por encima del 10 % en peso por volumen (p/v), formando a veces sales metaestables a una concentración del 20 % en solución. La sal de gluconato mostró solubilidad a 40 % en peso por volumen (p/v) y la sal de sacarato a 70 % en peso por volumen (p/v).

**Tabla 3: Sales de Memogain adicionales descritas en el presente documento:**

Ácido	p.f. (°C)
Ácido ascórbico	110-131 (decomp.)
Acido arábico	213 (decomp.)
Acido adípico	
Ácido DL-mandélico	
D-Glucoheptono-1,4-lactona	147 (decomp.)
Ácido fórmico	146-147
Ácido fumárico	
Ácido galactárico	143-144
D-(+)- ácido galacturónico	148-151
Ácido glucurónico	145-146
Ácido glicólico	97-103
Ácido bromhídrico	221-222
Ácido hidroxícítrico	
Ácido clorhídrico	
Ácido Isetiónico	191-195
Acido maleico	
L-(-)-ácido málico	107-108
Ácido malónico	
Acido nicotínico	117-118
Ácido fosfórico	
Ácido succínico	
Ácido sulfúrico	172-173
L-(+)-ácido tartárico	185-186
D-(-)ácido tartárico	212-213
Ácido meso tartárico	107-109

También se describen sales de nitrógeno cuaternario (también denominadas sales de amonio cuaternario) de ácido acético, ácido maleico, ácido láctico (sal de lactato), ácido cítrico, ácido sacárico (sal de sacarato) y ácido glucónico

(sal de gluconato).

Estos ácidos forman sales con Memogain y otras bases nitrogenadas profármaco de galantamina que tienen una solubilidad de hasta el 70 % a pH neutro en agua. Si bien la alta concentración de la sal de gluconato en solución acuosa es metaestable y luego se convierte en formas de sal estables menos solubles, las soluciones homogéneas completamente disueltas pueden recuperarse calentando las mezclas acuosas a >50 °C hasta que las precipitaciones hayan desaparecido. Estas soluciones homogéneas metaestables permanecen estables durante horas y días, siempre que se tomen precauciones para reducir o evitar la siembra de precipitaciones. La documentación apropiada del procedimiento de disolución para formar tales soluciones metaestables (hipercríticas) hace que estas soluciones sean adecuadas para formulaciones de productos farmacéuticos para uso de pacientes y personal médico. Un breve calentamiento, por ejemplo, durante 5 minutos a mano, antes de la administración permite la administración óptima de tales soluciones metaestables.

Como formulaciones acuosas de liberación sostenida de los profármacos analizados en el presente documentos, se disolvió en agua un polvo del biopolímero natural quitosano y se mezcló con una base de Memogain o sal de hidrógeno para lograr formulaciones para administración intranasal del 5 % (p/v) o más (Illium L *et al.* (2002). Intranasal delivery of morphine. *J Pharmacol Exp Therap* 301: 391-400). El método de aplicación descrito en Illium *et al.* también es adecuado para su uso con las sustancias químicas de la presente invención.

Las formulaciones de liberación sostenida de sales de Memogain que comprenden quitosano también demostraron ser eficaces cuando se aplicaron en forma sólida en administración oral sublingual o bucal, y mostraron una absorción inicial inesperadamente rápida con largos tiempos de liberación.

Las sales preferidas de la presente invención representan realizaciones preferidas que muestran efectos inesperadamente sorprendentes y ventajosos en comparación con lo que se describió en el estado de la técnica o lo que podría haber esperado un experto a la luz de la técnica anterior. La solubilidad de las sales preferidas particulares es inesperadamente buena, permitiendo una mayor concentración de medicamento en la composición farmacéutica (es decir, en forma de una solución en una realización particularmente preferida para administración intranasal, pero también en aplicación bucal o sublingual). Esto es de gran importancia a la luz de los requisitos mencionados anteriormente para los compuestos que son adecuados para la administración intranasal, sublingual o bucal. Debido al tamaño limitado de la cavidad nasal, la concentración requerida del principio activo en solución es alta. Esto significa que era necesario encontrar sales, que podrían ser muy solubles y, por lo tanto, proporcionadas a una alta concentración. Este es sorprendentemente el caso de las sales mencionadas en el presente documento, preferiblemente para el ácido acético (sal de acetato), ácido láctico (sal de lactato), ácido cítrico, ácido sacárico (sal de sacarato) y ácido glucónico (sal de gluconato).

## **Ejemplo 2. Emulsiones y sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDs)**

Las emulsiones y los SMEDD son medios establecidos para los sistemas de administración cerebral (Botner S, Sintov AC (2011) Intranasal delivery of two benzodiazepines, Midazolam and Diazepam, by a microemulsion system. *Pharmacol Pharmacie* 2:180-188). En la presente solicitud, se produjeron mezclando el profármaco bajo investigación, como base nitrogenada o como sal de hidrógeno, con varios disolventes orgánicos o mezclando con surfactantes adecuados, aceites y co-surfactantes (todos reconocidos como seguros; GRAS) bajo agitación y/o ultrasonido hasta lograr una solución clara. En particular, se evitó el uso de alcoholes u otros químicos irritantes en las formulaciones para evitar cualquier irritabilidad de la mucosa nasal o bucal. Los componentes típicos de tales microemulsiones fueron Labrasol, N-etil-2-pirrolidona (NEP), oleato de glicerilo, PEG, propilenglicol, Transcutol y aceites adecuados, tales como palmitato. Se lograron solubilidades de profármacos del orden del 10 % (p/p) o más, con una capacidad máxima de solubilización en agua de aproximadamente el 50 % (cuanto más bajo el contenido de agua, concentraciones de aceite se pueden obtener y más alta es la solubilidad de la base nitrogenada). Las solubilidades más altas de las bases o sales de nitrógeno profármaco se obtuvieron a concentraciones de agua de alrededor del 20 % en las microemulsiones.

Realizaciones preferidas de la formulación de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDD), preferiblemente para el maleato de Memogain, se refieren a lo siguiente:

Materiales utilizados:

Maleato de Memogain (n.º 022563-A-1-1, GALANTOS Pharma GmbH, Alemania)  
 Capmul MCM (Lote: 080726-7, BERENTZ - ABITEC CORP., EE. UU.)  
 (gliceril caprilato/caprato; Pharm. Eur.)  
 PEG 300/400 (Lote: 1349048-41108320, FLUKA, Viena, Austria)  
 (polietilenglicol; Pharm. Eur.)  
 Propilenglicol (Lote: S44324-108, SIGMA, Viena, Austria)  
 (propilenglicol; Pharm. Eur.)  
 Transcutol (Lote: 18703CE, SIGMA, Viena, Austria)  
 (dietilenglicolemonoetiléter; Pharm. Eur.)



Preparación de una formulación de SMEDD de maleato de Memogain al 10 % (1 l):

Como primer paso, 100 g de maleato de Memogain se pesan en un tanque de acero apropiado. En los siguientes, los solubilizantes y los aceites grasos se agregan uno tras otro:

- 5        170 ml de Capmul MCM  
           500 ml de PEG 300  
           220 ml de propilenglicol  
           110 ml de Transcutol

- 10       Finalmente, la formulación de SMEDD se trata con ultrasonidos hasta que la mezcla se convierte en una solución transparente.

Las formulaciones de base y sal de Memogain y SMEDD demuestran una irritación local reducida de la superficie de la mucosa tras la aplicación. Además, el sabor amargo del profármaco se enmascara eficazmente a través de los diversos componentes de lípidos y PEG y no es evidente ningún efecto analgésico sobre la superficie transmucosa.

15

### Ejemplo 3. Formulaciones de polvo micronizado y nanosuspensiones de cristales profármacos

20       Otras formulaciones adecuadas para la administración transmucosa son nanocristales profármacos y micropartículas poliméricas a las que se adsorben profármacos. En ambos casos, se utilizaron las bases profármaco más lipofílicas. Las formulaciones se obtuvieron por coprecipitación de polímero y profármaco, mediante molienda de perlas y homogeneización en agua, o como nanosuspensiones de profármacos que son conjugados de lípidos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia y podrían aplicarse con las sustancias químicas y los métodos de administración de la presente invención

25

Las composiciones de polvo micronizado de GLN 1062 o sus sales permiten una rápida absorción y una reducción del sabor amargo del compuesto, en comparación con cuando se aplican como una solución acuosa.

### Ejemplo 4. Formulaciones de Memogain

30

#### Solubilidad de Memogain

Base libre en agua:	26 µg/ml (66 µM)
Maleato en agua:	7,5 mg/ml (15 mM)
Maleato en NaCl al 0,9 %:	0,6 mg/ml (1,5 mM)
Base libre en ciclodextrina-vehículo <sup>1)</sup> :	8,9 mg/ml (23 mM)
Maleato en ciclodextrina-vehículo <sup>1)</sup> :	21 mg/ml (41 mM)
<sup>1)</sup> 15 % (109 mM) Hidroxipropil-β-ciclodextrina, NaCl 96 mM	

**Tabla 4. Formulaciones**

Nombre	GEA1
Tipo	Comprimido sublingual
API	Maleato de Memogain
API/Comprimido	1 mg
Masa del comprimido	20 mg
Portador	Lactosa monohidrato etanol <sup>1)</sup> Almidón de maíz Povidon K30 (polivinilpirrolidona (PVP)) Estearato de magnesio <sup>1)</sup> eliminado durante la producción
Nombre	GEA2
Tipo	Comprimido sublingual
API	Maleato de Memogain
API/Comprimido	2 mg
Masa del comprimido	50 mg
Portador	Mannitol Explotab (almidón glicolato sódico) Croscarmelosa Ácido ascórbico Estearato de magnesio, sabor a naranja
Nombre	Evonik 1
Tipo	Pellets multicapa (aprox. 1 mm) con recubrimiento resistente al ácido digestivo

## ES 2 700 473 T3

API	Maleato de Memogain
Cantidad API	1 %
Núcleo de pellet	Cellet 700 (MCC)
Capa API	Maleato de Memogain y Methocel E5 (HPMC)
Subrecubrimiento	Methocel E5 (HPMC)
Recubrimiento	Eudragit FS30D, Talco, Trietilcitrate
Espesor de la capa Eudragit:	Aprox. 30 mm bei 15 % Recubrimiento; También se fabricaron Pellets con 5 % y 10 %.
Nombre	Evonik 2
Tipo	Comprimidos multicapa (aprox. 9 mg) con recubrimiento resistente al ácido digestivo
API	Maleato de Memogain
Cantidad API	2 mg
Núcleo de pellet	Maleato de Memogain, Avicel PH 102 (MCC), almidón de maíz, Methocel E5 (HPMC), estearato de magnesio
Subrecubrimiento	Methocel E5 (HPMC)
Recubrimiento	Eudragit FS30D, Talco, Trietilcitrate
Espesor de la capa Eudragit:	Aprox. 90 mm bei 15% de recubrimiento; también se fabricaron Pellets con 5 % y 10 %.

Los comprimidos sublinguales y las formulaciones de múltiples capas de la presente invención muestran sorprendentemente buenas propiedades de adsorción, permitiendo una rápida absorción y un sabor amargo reducido, además de efectos analgésicos reducidos en la boca del paciente. La rápida adsorción de sustancias químicas permite reducir el riesgo de tragar; asegurando así la administración por vía transmucosa a través de la membrana mucosa oral, evitando la degradación no deseada del profármaco

5 Ejemplo 5. Interacción con sustancia portadora y Eudragit (poli(met)acrilato)

10 Experimento 1: una pequeña cantidad (0,1 mg) de maleato de Memogain en 1 ml de HBSS-Puffer, pH 7,4 se incubó con varios vehículos a 37 °C 2,5 h. La cantidad de libre (no unida a la partícula de la sustancia portadora) de Memogain se midió luego por HPLC. Se aplicaron las cantidades típicas de sustancia portadora y se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.**

n.º	Sustancia	Portador mg	Memogain no absorbido (% de control)
control	ninguna	0	100
1	lactosa	10	105
2	MCC	10	100
3	HPMC	1	105
4	Almidón de maíz	5	100
5	Eudragit L100	2	21
6	Eudragit FS30D	1,8	7
7	Talco	2	94
8	Estearato de Mg	0,1	101
9	Estearato de Mg + Tw20	0,1 más 0,1% Tw20	103
10	Aerosil (SiO <sub>2</sub> )	1	89
11	Emcompress (CaHPO <sub>4</sub> )	10	101

n.º	Sustancia	Portador mg	Memogain no absorbido
			(% de control)
12	Explotab	2	99
13	Triethylcitrat	0,2	101

**Resultado:** Eudragit L100 y Eudragit FS30D adsorben Memogain.

5 **Experimento 2:** se incubó una cantidad fija de Eudragit (0,5 mg/ml) con varias cantidades de maleato de Memogain durante 2 h en una solución salina (HBSS). La cantidad de libre (no unida a la partícula de la sustancia portadora) de Memogain se midió por HPLC. En paralelo, se analizó la solubilidad de la cantidad de Eudragit sola en la solución de sal.

10 **Resultado:** L100 es completamente soluble en la concentración provista, FS30D forma una solución turbia. FS30D se une a Memogain en todo el rango de concentración probado. A partir de 0,25 mg/ml, Memogain forma un precipitado con L100, que puede resolubilizarse mediante la adición de 6 % de ciclodextrina (HPCD).

#### **Ejemplo 6. Estudios *in vitro* de comportamiento de permeación, metabolismo presistémico y estabilidad.**

15 El comportamiento de permeación de las formulaciones profármaco se probó utilizando muestras de tejido de 3-4 cm<sup>2</sup> de mucosa nasal o bucal porcina recién cortada insertada en una cámara de tipo Ussing que muestra un área de permeación de 0,64 cm<sup>2</sup> y un volumen de 1 ml en ambos lados. El lado apical del tejido estaba orientado hacia el compartimiento del donante. Se añadió un ml de medio de permeación precalentado (37 °C) a la cámara del donante y del aceptor. La temperatura dentro de las cámaras se mantuvo a 37 °C durante todo el experimento. Después de 20 un tiempo de preincubación de 15 minutos, el medio de permeación en la cámara del donante se sustituyó por una solución al 1 % de la formulación profármaco bajo investigación. Cada 30 minutos se extrajeron partes alícuotas de 100 µl del compartimiento aceptor y se reemplazaron de inmediato por 100 µl de medio de permeación fresco recién calentado durante un período de tiempo de 180 minutos. La concentración de compuestos en las partes alícuotas recogidas se determinó mediante HPLC. Se realizaron correcciones para muestras previamente retiradas. Se 25 calcularon los coeficientes de permeabilidad aparentes (Papp). Las muestras de control se retiraron del compartimiento del donante después de 180 minutos y se analizaron para investigar la estabilidad del compuesto en la formulación bajo investigación.

30 Durante los experimentos de permeación descritos anteriormente, se retiraron alícuotas de 10 µl del compartimiento donante en los puntos temporales 0, 60, 120 y 180 minutos. Estas alícuotas se analizaron por HPLC para determinar el grado de metabolismo presistémico a lo largo del tiempo.

35 Usando estos métodos, se probaron soluciones acuosas de sales profármaco y soluciones de bases profármaco en disolventes orgánicos, cosolventes y surfactantes en cuanto a su solubilidad, su coeficiente de permeación y su metabolismo y estabilidad presistémicos. Las formulaciones más estudiadas tuvieron solubilidades de al menos 10 % (m/v) y coeficientes de permeación de profármacos de Papp > 1·10<sup>-6</sup> cm/s. Dentro de los períodos de tiempo probados, no hubo metabolismo presistémico significativo de profármacos en ambas preparaciones de mucosa porcina.

#### **Ejemplo 7. Farmacocinética**

45 La farmacocinética de profármacos y fármacos originales después de la administración transmucosa en la cavidad nasal o bucal se probó en ratas Wistar. Estos datos confirmaron una absorción rápida (en minutos) en la sangre y el cerebro de los profármacos bajo investigación, las biodisponibilidades en el cerebro de profármacos similares a las producidas por inyecciones intravenosas y una BBRC mucho más alta, en comparación con el suministro oral como comprimido del fármaco original relacionado.

50 Debido a que la redistribución del fármaco original a través de la BHE a la circulación, después de la producción enzimática del profármaco en el cerebro, es realmente rápida, los estudios farmacocinéticos no son suficientes para determinar exactamente las concentraciones momentáneas del fármaco original en el cerebro. Por lo tanto, se utilizaron estudios farmacodinámicos para determinar las concentraciones efectivas del fármaco original en condiciones experimentales adecuadas, como la reversión de la amnesia temporal inducida por escopolamina en el paradigma cognitivo del laberinto T estudiado en ratones. Estos estudios confirmaron que se puede lograr una 55 BBRC varias veces más alta (hasta 20 veces) del fármaco original (y la eficacia relacionada en la mejora cognitiva) mediante la administración transmucosa de formulaciones profármaco a través de la cavidad nasal o bucal.

Los experimentos que comparan directamente la potencia y los efectos secundarios GI reducidos de Memogain entre administración oral y transmucosa (nasal) también demuestran que Memogain administrado por vía intranasal muestra propiedades sorprendentemente beneficiosas en comparación con Memogain administrado por vía oral.

Los estudios de farmacocinética se llevaron a cabo utilizando la administración intranasal y sublingual de la sal de maleato de Memogain.

5 Informe intranasal:

Este plan experimental describe los perfiles farmacocinéticos de la sangre y el cerebro del maleato de Memogain progalantamina y la galantamina en ratas wistar hembra después de la aplicación intranasal del maleato de Memogain y del bromhidrato de galantamina en diversas formulaciones.

- 10
- a. 5 % de galantamina en agua, 10 µL por fosa nasal, un total de 20 µL que contiene 1 mg 5 %
  - b. Sal de Memogain en NEP al 10 % en agua, 10 µL por fosa nasal, un total de 20 µL que contiene 1 mg
  - 15 c. Sal de Memogain al 5 % en una emulsión, 10 µL por fosa nasal, un total de 20 µL que contiene 1 mg
  - d. 20 % de sal de Memogain en una emulsión, 10 µL por fosa nasal, un total de 20 µL que contiene 4 mg
  - 20 e. Administración intravenosa de sal de Memogain a una tasa de dosis de 5 mg/kg (previamente realizada como control)

Informe sublingual:

25 Este plan experimental describe los perfiles farmacocinéticos de la sangre y el cerebro del maleato de Memogain progalantamina y la galantamina en ratas wistar hembra después de la aplicación sublingual del maleato de Memogain y del bromhidrato de galantamina en diversas formulaciones.

- a. 5 % de galantamina en agua, 20 µL debajo de la lengua que contiene 1 mg
- 30 b. Sal de Memogain al 5 % en NEP al 10 % en agua, 20 µL debajo de la lengua que contiene 1 mg
- c. Sal de Memogain al 5 % en una emulsión, 20 µL debajo de la lengua que contiene 1 mg
- d. 20 % de sal de Memogain en una emulsión, 20 µL debajo de la lengua que contiene 4 mg
- 35 e. Administración intravenosa de sal de Memogain a una tasa de dosis de 5 mg/kg como control

40 Tanto los estudios intranasales como los sublinguales muestran que se observaron propiedades farmacocinéticas (PK) beneficiosas con la sal de maleato. Se esperan resultados similares de las otras sales preferidas de la invención, cuando se considera la experimentación adicional descrita en el presente documento y a la luz de estudios preliminares con mucosa nasal o bucal, que muestran una buena absorción a través de las membranas mucosas de todas las sales preferidas de la invención. Los datos de PK muestran que Memogain se detectó en el cerebro durante largos períodos de tiempo y mostró una alta razón de concentración de cerebro a sangre, lo que indica que muy poco del profármaco aplicado se transporta al torrente sanguíneo y posteriormente se degrada. Con el tiempo, los niveles de Memogain en el cerebro disminuyen, a medida que aumentan los niveles de galantamina en el cerebro, lo que indica la escisión del profármaco a su forma activa en el cerebro del sujeto. Se muestra un ejemplo para el experimento intranasal en la Figura 12, muestra b.

50 La administración de la sal de Memogain por vía intranasal proporciona un método muy eficaz para dirigir el profármaco específicamente al cerebro, donde se procesa liberando así el compuesto activo galantamina

Gluconato de Memogain:

55 Se realizaron ensayos adicionales con gluconato de Memogain. Tiene una BBRC mucho más grande que la galantamina (véase la Figura 6). La farmacocinética y las razones de concentración de cerebro a sangre (BBRC) de varios derivados de galantamina y su producto de escisión galantamina se evaluaron después de la administración intranasal en ratones albinos suizos a una dosis de 3 mg/kg. Después de la extracción del cerebro y la sangre, las concentraciones del fármaco se determinaron por LC/MS/MS. A efectos de comparación, también se determinó la BBRC para el fármaco original galantamina. Como se muestra en la figura, las pro-galantaminas estudiadas muestran BBRC más grandes que la galantamina, con una BBRC particularmente grande para Gln-1062.

65 El gluconato de Memogain es altamente soluble en agua y no provoca sensación de ardor en la nariz, ni sabor ni olor. La dosificación intranasal se puede realizar con métodos simples de bombeo por aspersión, aunque también se pueden usar muchos otros métodos. Como Memogain es un precursor farmacológicamente inactivo de galantamina y se administró por vía intranasal como gluconato, no se observaron efectos secundarios GI.

**Ejemplo 8. Memogain muestra una mejor penetración cerebral y niveles bajos en sangre en comparación con la galantamina**

5 Los datos se muestran en la Figura 13. Los ratones se inyectaron por vía intravenosa con 3 mg/kg de Memogain o galantamina. Los datos demuestran claramente que la galantamina no se distribuye bien en el cerebro (BBRC ~ 1:1), mientras que Memogain tiene una BBRC mucho mayor (8:1).

10 En la Figura 14 se muestran datos adicionales para la administración intranasal. Se llevó a cabo un estudio PK de rata con 5 mg/kg intranasal (i.n.) de dosis de Memogain realizada en condiciones similares a GLP. Los datos demuestran que Memogain tiene una BBRC mucho mayor (10:1).

**Ejemplo 9. Memogain intranasal es más potente que galantamina**

15 Para probar si Memogain intranasal es *in vivo* un potenciador de la cognición más efectivo que la galantamina, se aplicó el siguiente paradigma de la cognición. Los ratones se trataron con escopolamina para inducir amnesia aguda y luego se probó su rendimiento en un laberinto en T, en ausencia o presencia de galantamina oral o Memogain intranasal (Figura 7). Claramente, Memogain fue más efectivo que la galantamina para revertir la amnesia aguda inducida. Los ratones se expusieron a escopolamina i.p. en un ensayo de T-maze para inducir desorientación/amnesia (establecido en 0 % de recuperación de rendimiento). La aplicación conjunta de galantamina 20 (i.p.) o de Memogain® (i.n.) rescata la orientación en el T-maze de una manera dependiente de la dosis.

**Ejemplo 10. Efecto de primer paso de Memogain**

25 El efecto de primer paso de Gln-1062 se evaluó después de la dosificación intravenosa e intraportal de 3 mg/kg en ratas Wistar (Figura 8). Se observó que Gln-1062 sufre un efecto de primer paso al disminuir rápidamente los niveles de concentración en la sangre independientemente de si se administró por vía intravenosa o intranasal. Por el contrario, los niveles de concentración de galantamina liberada de Gln-1062 por escisión enzimática no disminuyeron de manera similar rápidamente. Además, se observaron mayores niveles de concentración máxima de Gln-1062 en el cerebro y la sangre después de la administración intravenosa en comparación con la administración 30 intraportal. A partir de estos datos, el efecto de primer paso se estimó entre 35 y 45 %.

35 Cuando Gln-1062 se administró por vía intranasal a la misma dosis, se observaron niveles de concentración máxima similarmente altos en el cerebro que después de la administración intravenosa, lo que indica que la absorción en el cerebro fue tan eficaz como después de la administración intravenosa y con poco deterioro por un efecto de primer paso.

**Ejemplo 11. La administración intranasal de Memogain conduce a bajas cantidades de galantamina liberada en plasma**

40 El estudio se realizó en perros. Se administró una dosis única de 4 mg/kg de Memogain intranasal y se determinaron los niveles plasmáticos de Memogain y galantamina liberada en función del tiempo después de la administración. Como Memogain se divide preferentemente en el cerebro, solo una pequeña fracción del profármaco aparece en la sangre. Los niveles de galantamina liberada de Memogain son mucho más pequeños, ya que la galantamina se metaboliza y excreta rápidamente (Figura 9). Esto conduce a una probabilidad muy reducida de efectos secundarios, 45 considerando las pequeñas cantidades de galantamina sistémica presente en la sangre después de la administración intranasal.

Los datos de los experimentos con perros demuestran:

- 50 - Cerebro: relación en sangre de Memogain (a los 120 minutos después de la administración) = 9
- Cerebro: relación en sangre de galantamina (a los 120 minutos después de la administración) = 1 – 1,5
- 55 - Memogain en sangre  $t_{1/2}$  = 90 min (animales conscientes)
- Galantamina  $t_{1/2}$  = 6 h (animales conscientes)
- Los niveles bajos de galantamina en la sangre indican menos efectos secundarios
- 60 - Las altas concentraciones en el cerebro de Memogain indican la liberación de galantamina desde Memogain principalmente en el cerebro.

**Ejemplo 12. Memogain produce menos efectos secundarios gastrointestinales que la galantamina**

Estos estudios se realizaron en hurones que se dosificaron i.p. con 20 mg/kg de galantamina (dosis máxima tolerada), o con 20, 40 y 80 mg/kg de Memogain, respectivamente. A 20 mg/kg de Memogain, no se observaron efectos adversos. De la dependencia de la dosis de los efectos adversos, se observó al menos 4 veces menos toxicidad en este modelo animal para Memogain, en comparación con galantamina (Figura 10).

De manera similar, se observaron efectos mucho menos adversos que los observados con galantamina en el ensayo de Irwin, estudios de toxicidad respiratoria, ambos realizados en ratas, y en un estudio de toxicidad cardiovascular en perros.

**Ejemplo 13. Memogain es al menos 10 veces más seguro que galantamina**

Este estudio se realizó en perros, y ambos fármacos se administraron como un bolo intravenoso. La menor toxicidad de Memogain se debe a los niveles plasmáticos de galantamina en estado estacionario, mucho más bajos, resultantes de la escisión enzimática del profármaco (Figura 11).

*Beneficios médicos de los profármacos de galantamina y sus formulaciones para la administración transmucosa a la cavidad nasal y bucal:*

Los beneficios clave son los siguientes:

1. Mayor biodisponibilidad y mayor eficacia en el órgano objetivo
2. Niveles más bajos de efectos secundarios periféricos
3. La farmacocinética se puede ajustar a las necesidades médicas (administración sostenida)
4. Dosificación no limitada por los efectos adversos GI
5. Inicio más rápido y más fuerte del beneficio médico
6. No es necesario aumentar la titulación de la dosis (para mejorar el cumplimiento)
7. Administración inmediata de dosis eficaces
8. Mejora del cumplimiento por parte del paciente

Los estudios farmacodinámicos demostraron una mayor biodisponibilidad en el cerebro y una mayor eficacia como potenciador de la cognición utilizando paradigmas de cognición adecuados en modelos animales de deterioro cognitivo. Se observaron incidencias drásticamente reducidas de efectos adversos gastrointestinales, es decir, arcadas y emesis, para el suministro intranasal de Memogain en comparación con la administración oral de dosis idénticas de Memogain o galantamina. Para el suministro intranasal de Memogain pro-galantamina, incluso a muy alta dosis, los efectos secundarios relacionados con GI prácticamente habían desaparecido, como resultado combinado de una mejor penetración en el cerebro del profármaco lipofílico y la evitación del tracto gastrointestinal durante la administración del fármaco.

En resumen, la administración oral de Memogain y galantamina proporciona una penetración de la BHE comparable debido a la rápida escisión de Memogain (a galantamina) después de la administración. Las sales de Memogain no proporcionan un efecto mejorado notable cuando se administran por vía oral a la misma concentración.

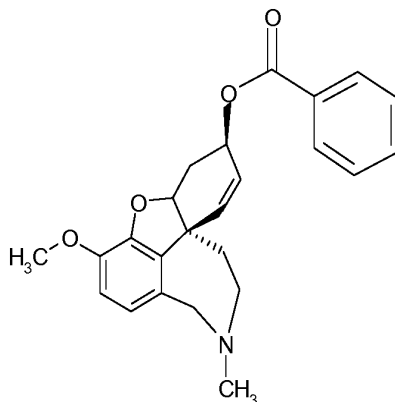
La administración intravenosa (i. v.) de Memogain en comparación con galantamina demuestra una penetración de BHE enormemente mejorada para Memogain debido a su naturaleza más hidrofóbica. La administración intravenosa de galantamina proporciona solo una ventaja muy pequeña (si la hay) en comparación con la administración oral de galantamina, ya que el propio compuesto activo es relativamente estable cuando se compara con Memogain y no es susceptible a la escisión de la esterasa.

La administración transmucosa (intranasal; i.n.) revela efectos mejorados inesperados con respecto a Memogain, y particularmente a las sales de Memogain. La administración intranasal de las sales de Memogain muestra una mejor penetración de la BHE.

La penetración cerebral de galantamina no se ve aumentada por la administración intranasal de galantamina, ya que la naturaleza hidrofílica de la molécula prohíbe la penetración efectiva independientemente de la vía de administración. La administración intranasal de galantamina puede evitar algunos efectos secundarios comunes (Leonard et al (2007)) de la galantamina al evitar la administración a través del tracto digestivo. Sin embargo, la eficacia como potenciador de la cognición de la molécula no aumenta debido a que la BBRC sigue siendo deficiente.

## REIVINDICACIONES

1. Sustancia química de acuerdo con GLN-1062



5

para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, comprendiendo dicho tratamiento la administración transmucosa, seleccionada entre la administración intranasal, sublingual o bucal de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062.

10

2. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la sal comprende sales estequiométricas y/o no estequiométricas y/o hidratos de la sustancia química de acuerdo con GLN 1062, por lo que la sal se describe como:

15

Un compuesto de GLN 1062 · n HX · m H<sub>2</sub>O, en el que n, m=0-5 y n y m pueden ser iguales o diferentes, y HX = ácido glucónico, ácido sacárico o ácido láctico.

20

3. Sustancia química para su uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 se administra en una dosis de 1 a 100 mg, de una a tres veces al día.

25

4. Sustancia química para uso como un medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 se administra por vía intranasal como una solución del 2 al 40 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 20 a 100 microlitros en un solo evento de pulverización intranasal, de una a tres veces al día.

30

5. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la enfermedad cerebral que se trata es la enfermedad de Alzheimer y/o Parkinson, la sustancia química es la sal gluconato o sacarato de GLN 1062, que se administra por vía intranasal. como una solución del 2 al 40n% en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 20 a 100 microlitros en un solo evento de pulverización intranasal, de una a tres veces al día.

35

6. Sustancia química para uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la enfermedad cerebral a tratar es la enfermedad de Alzheimer, la sustancia química es la sal de gluconato o sacarato de GLN 1062, que se administra por vía intranasal en forma de una solución del 10 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 50 microlitros en un solo evento de pulverización intranasal, dos veces al día.

40

7. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la administración intranasal se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del gluconato, el sacarato o la sal de lactato de GLN 1062 utilizando un dispositivo de dosis medida adecuado, tal como un atomizador, pulverizador, pulverizador de bomba, gotero, tubo de compresión, botella de compresión, pipeta, ampolla, cánula nasal o dispositivo de dosificación.

45

8. Sustancia química para su uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la administración sublingual se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 debajo de la lengua colocando una o más gotas de una solución, o una cantidad de partículas en forma de polvo o emulsión liofilizada debajo de la lengua y/o pulverizando la parte inferior de la lengua con un volumen preseleccionado de una composición líquida que comprende la sustancia química.

50

- 5 9. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la administración bucal se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 al vestíbulo bucal dentro de la boca entre la mejilla y las encías en forma de polvo o emulsión liofilizada, o un comprimido de desintegración oral o bucodispersable (ODT).
- 10 10. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la enfermedad cerebral que se va a tratar se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson, otros tipos de demencia, esquizofrenia, epilepsia, accidente cerebrovascular, poliomiелitis, neuritis miopática, deficiencias de oxígeno y nutrientes en el cerebro después de la hipoxia, anoxia, asfixia, paro cardíaco, síndrome de fatiga crónica, diversos tipos de intoxicación, anestesia, en particular anestesia neuroléptica, trastornos de la médula espinal, inflamaciones, en particular trastornos inflamatorios centrales, delirio postoperatorio y/o delirio postoperatorio subsindrónico, dolor neuropático, abuso de alcohol y drogas, adicción al alcohol y a la nicotina y/o efectos de la radioterapia.
- 15 11. Sustancia química para uso como medicamento de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la distribución de la sustancia química en un paciente después de la administración muestra una razón de cerebro a sangre de más de 5, preferiblemente de más de 10, más preferiblemente de entre 15 y 25.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende la sal de gluconato, sacarato o lactato de GLN 1062 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo en un mamífero de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, comprendiendo dicho tratamiento la administración transmucosa, seleccionada entre administración intranasal, sublingual o bucal, caracterizada porque la composición es adecuada para la aplicación transmucosa.
- 25 13. Composición farmacéutica para uso como un medicamento de acuerdo con la anterior reivindicación, en la que la composición es una solución acuosa, que comprende del 2 al 40 % en peso por volumen (p/v), preferiblemente del 5 al 15 % en peso por volumen (p/v), de la sustancia a administrar.
- 30 14. Composición farmacéutica para uso como un medicamento de acuerdo con la anterior reivindicación, en la que la solución acuosa comprende una solución homogénea metaestable de la sustancia a administrar.
- 35 15. Composición farmacéutica para uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12,
- 40 a. en la que la composición comprende un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes de (SMEDD),
- b. en la que la composición comprende una formulación de liberación sostenida que comprende quitosano,
- c. en la que la composición comprende una formulación de polvo micronizado de la sustancia química que se va a administrar, preferiblemente con un tamaño de partícula de 0,1 a 100 micras, más preferiblemente de 1 a 10 micras,
- 45 d. en la que la composición comprende un comprimido sublingual que comprende lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpirrolidona (PVP) y/o estearato de magnesio, y opcionalmente un agente saborizante, o
- e. en la que la composición comprende un comprimido sublingual que comprende manitol, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido ascórbico y/o estearato de magnesio y opcionalmente un agente saborizante.



Fig. 1

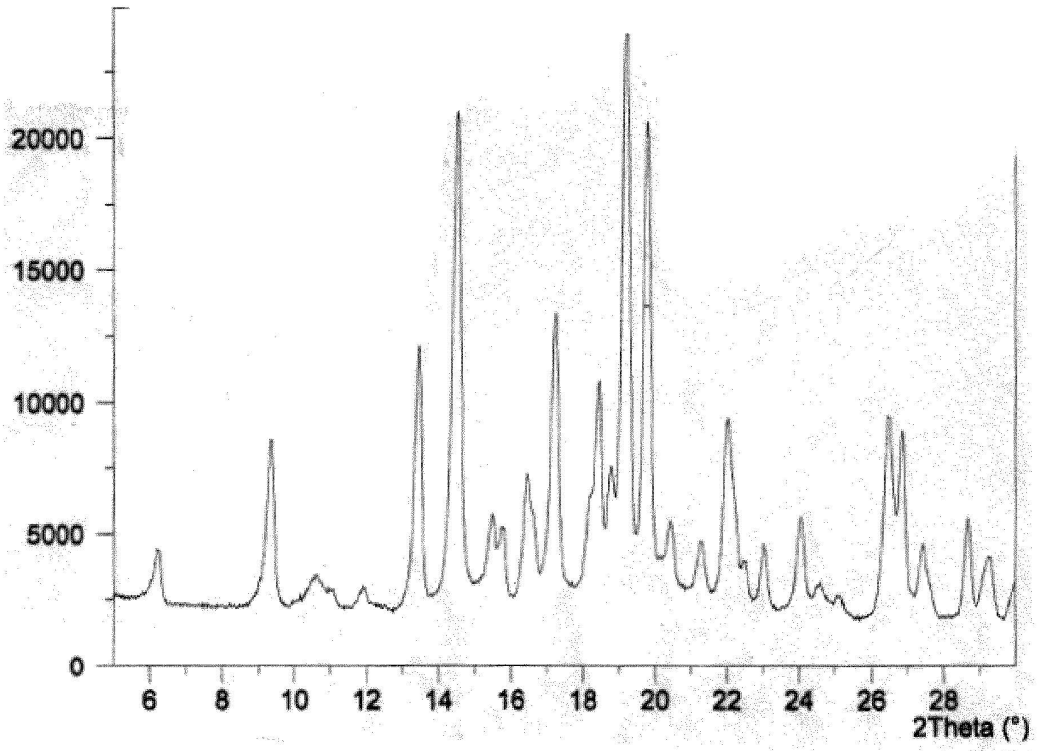


Fig. 2

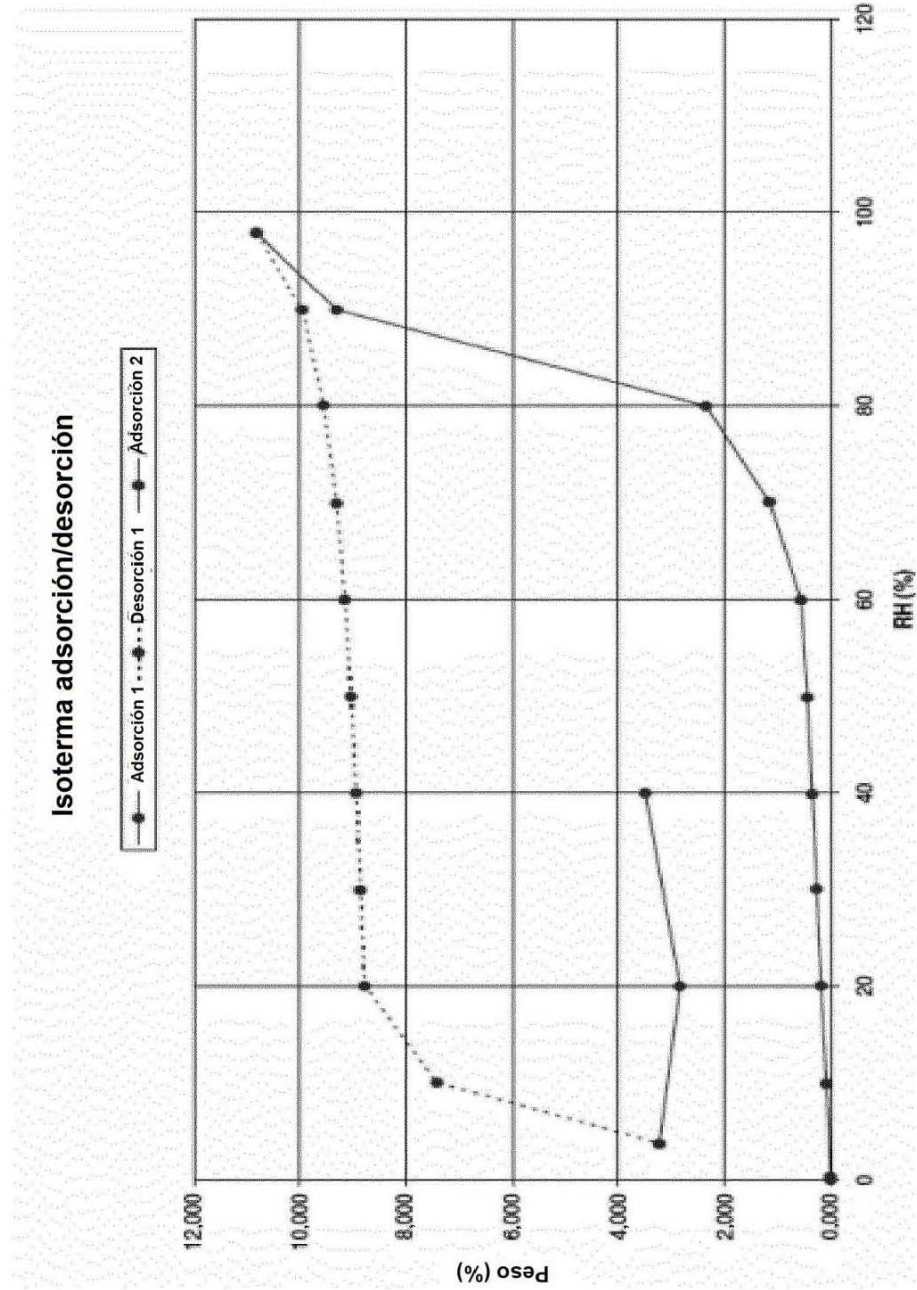


Fig. 3

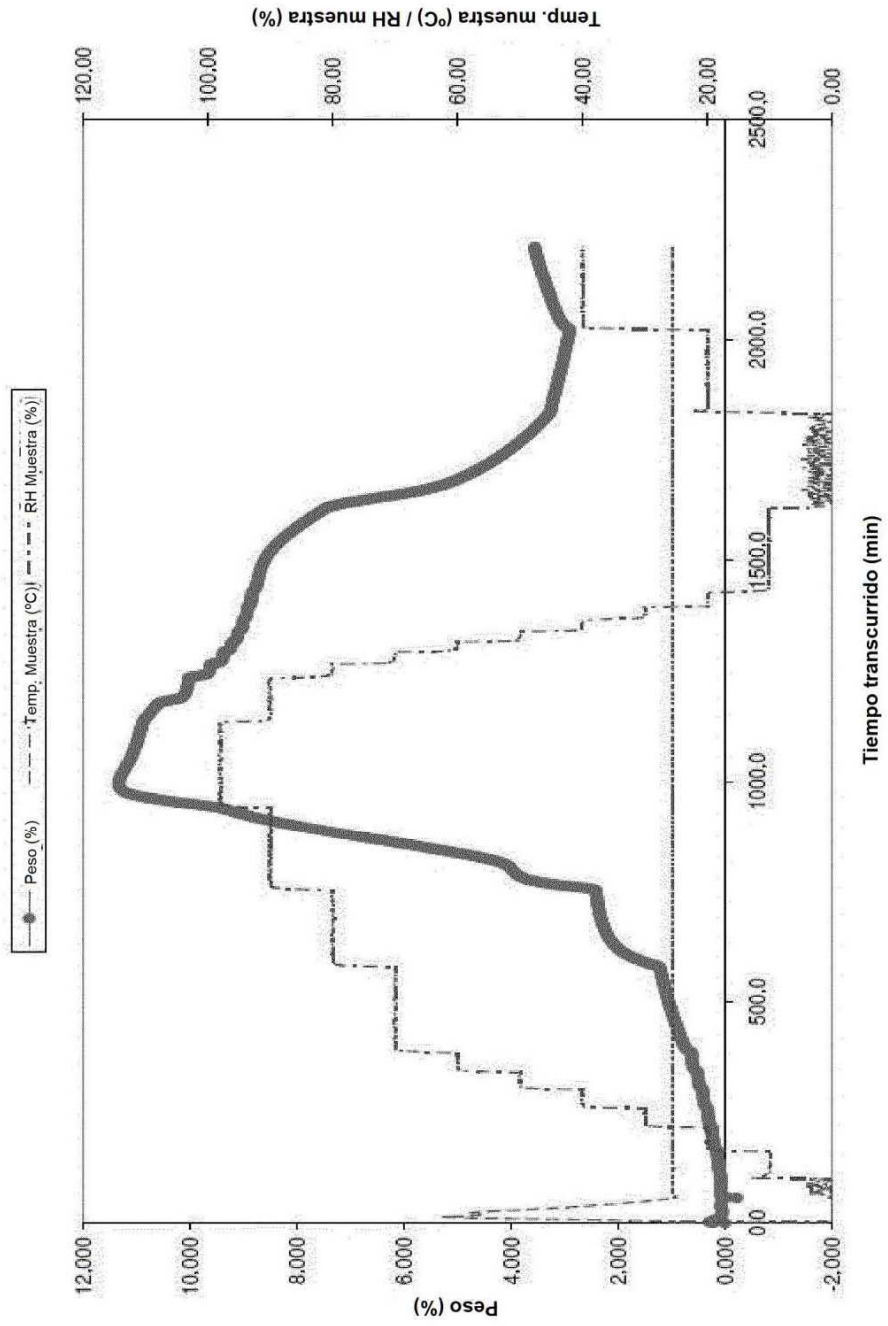


Fig. 4

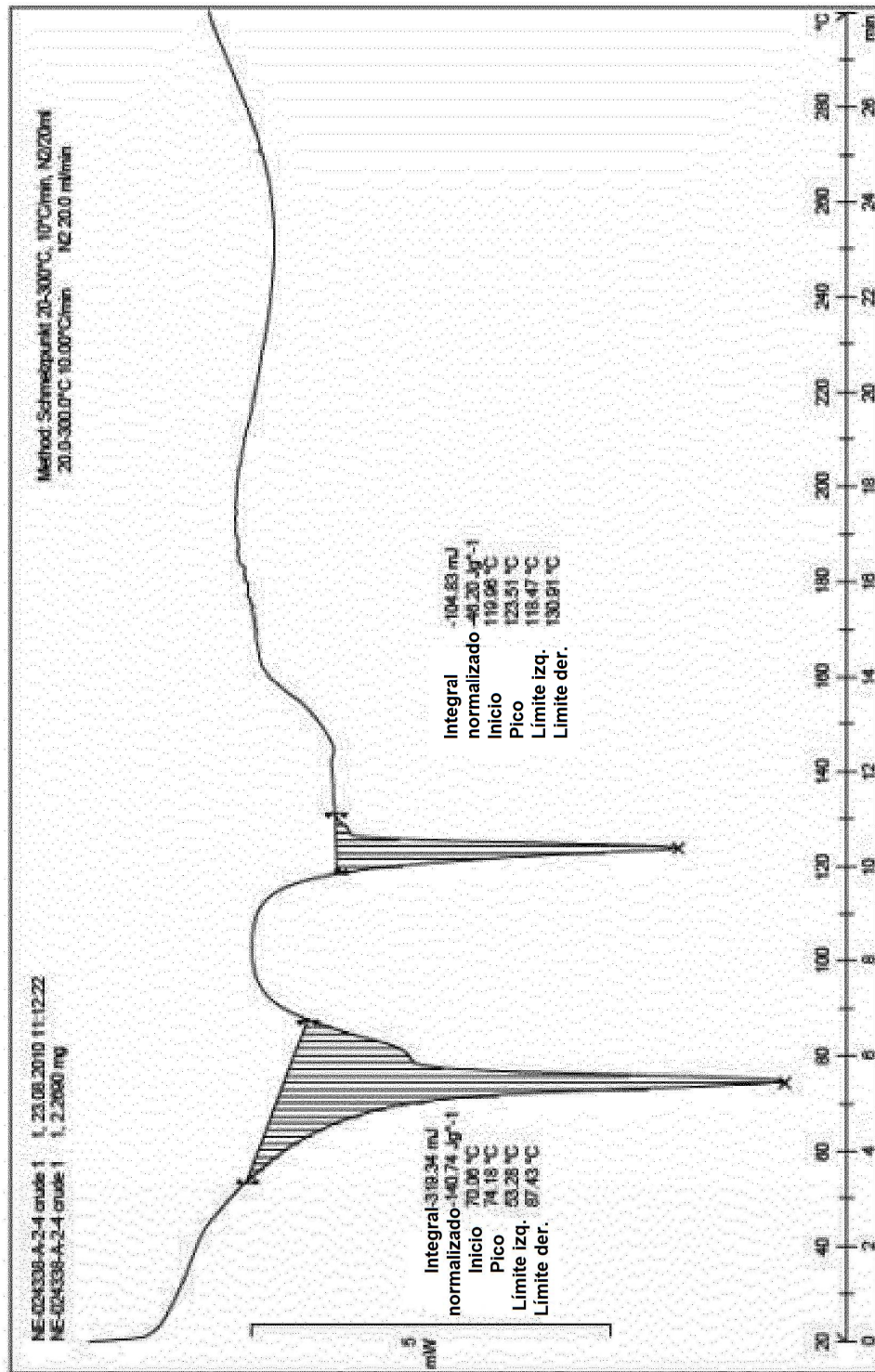


Fig. 5

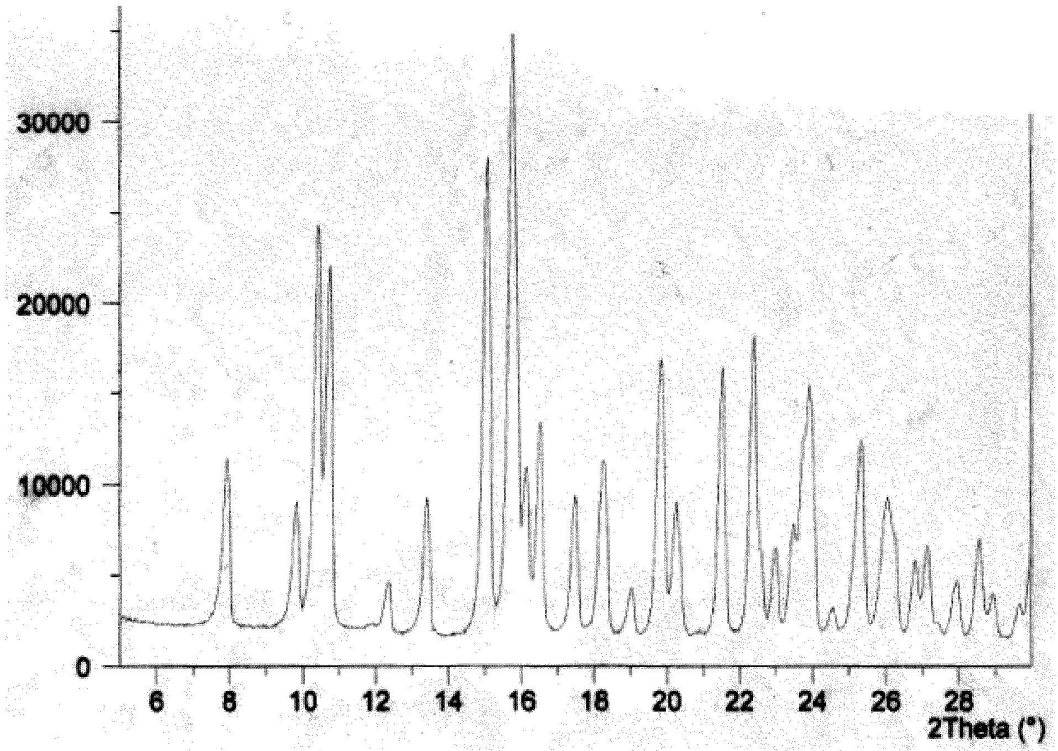


Fig. 6

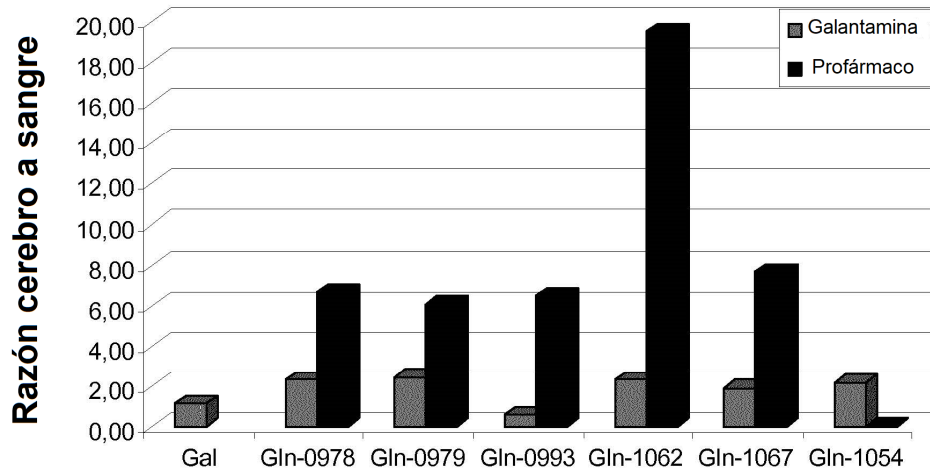


Fig. 7

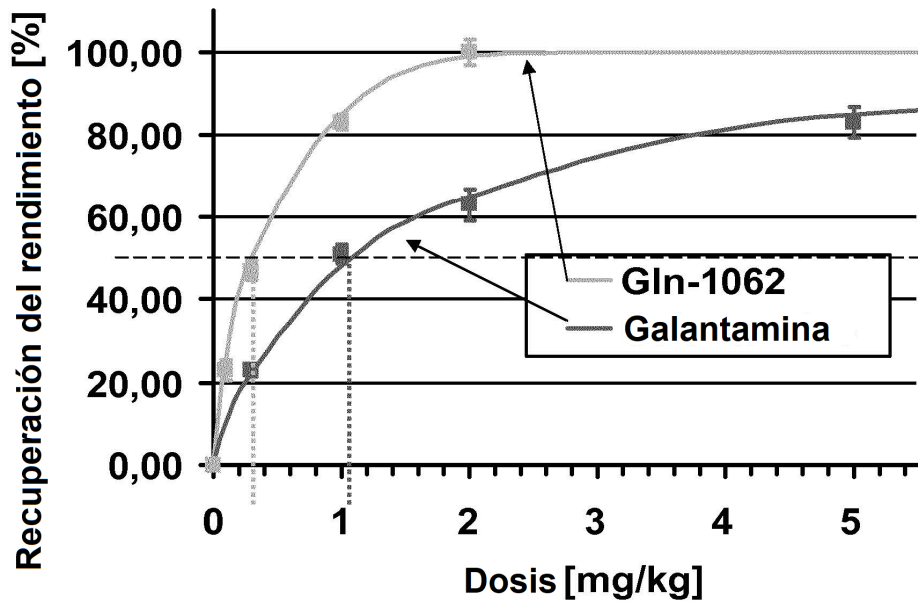


Fig. 8

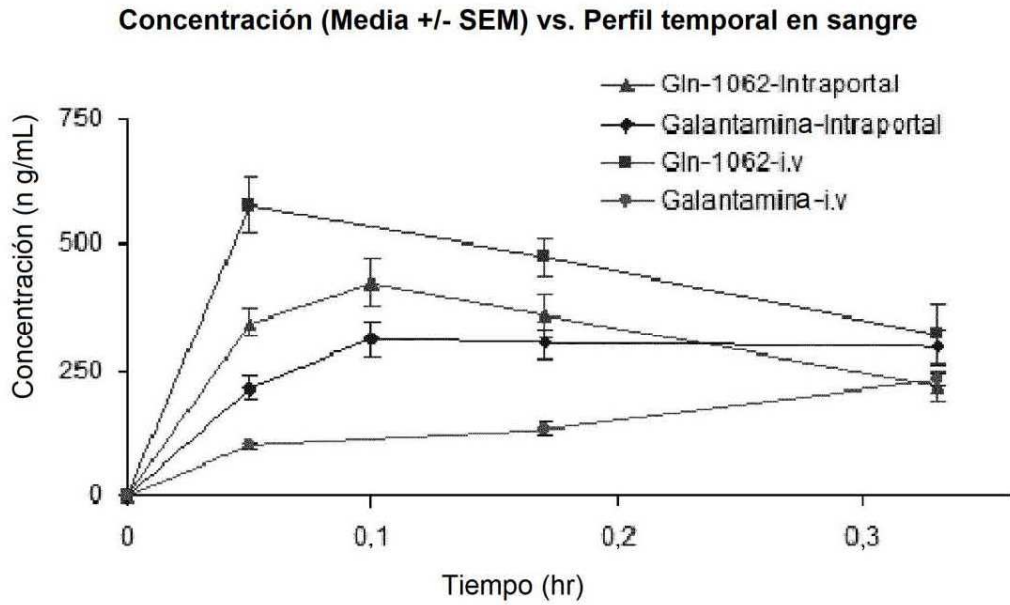


Fig. 9

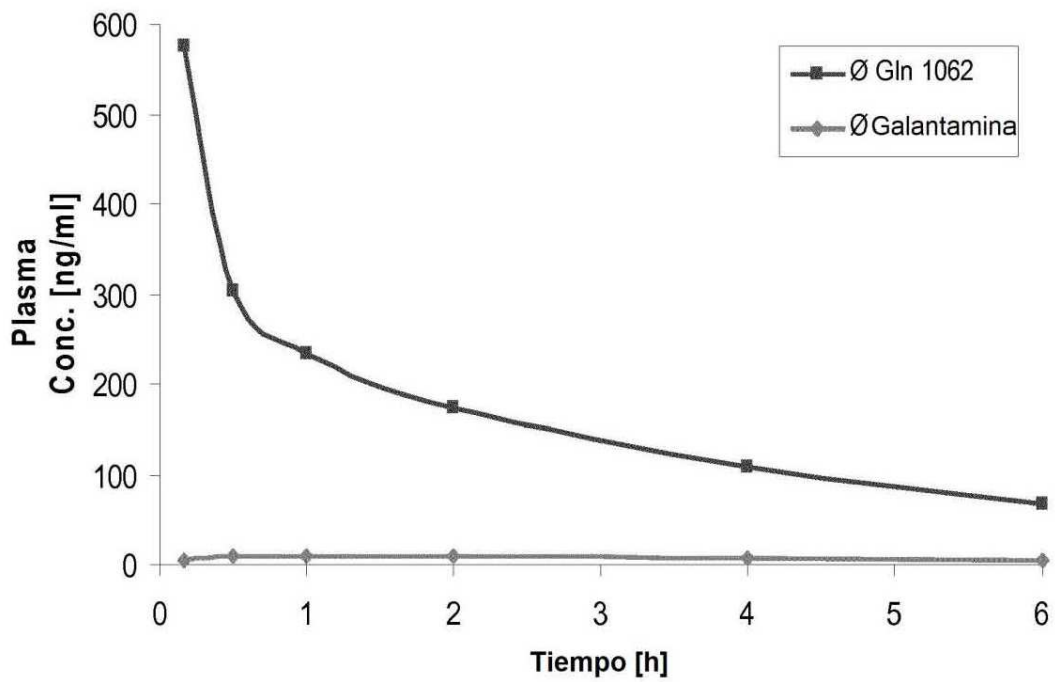


Fig. 10

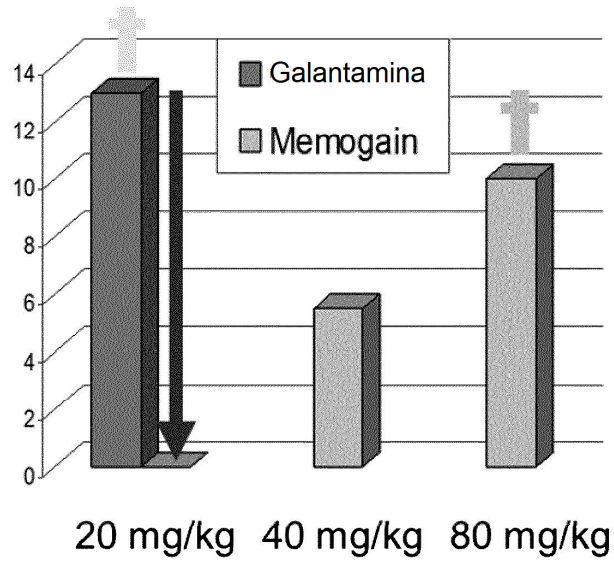


Fig. 11

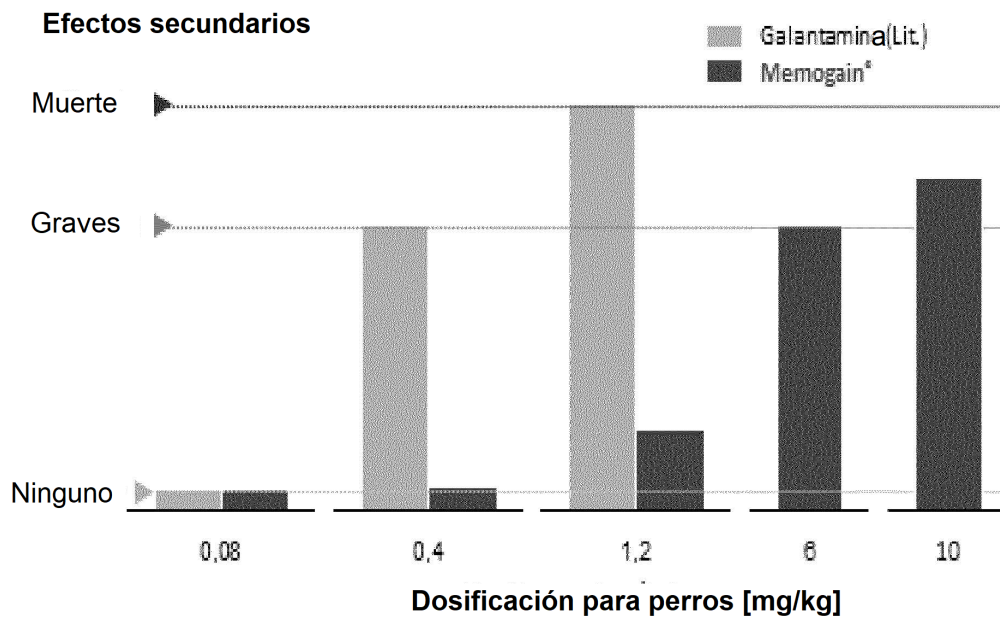




Fig. 12

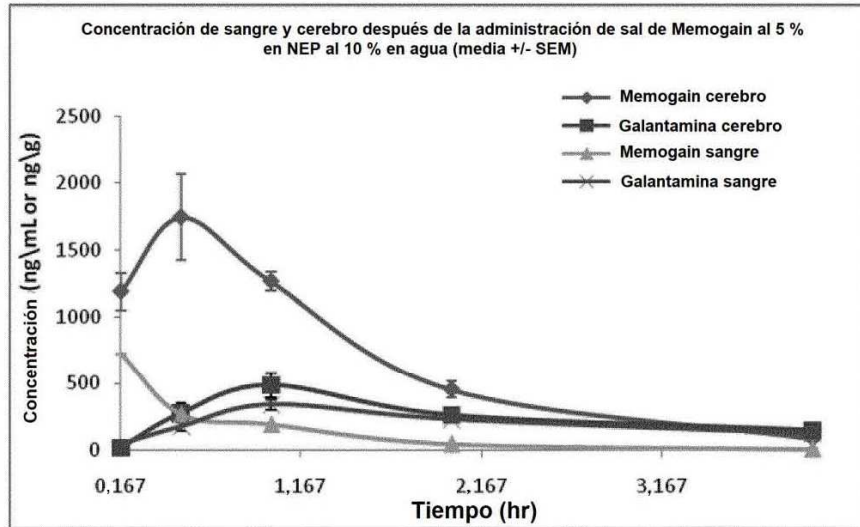


Fig. 13

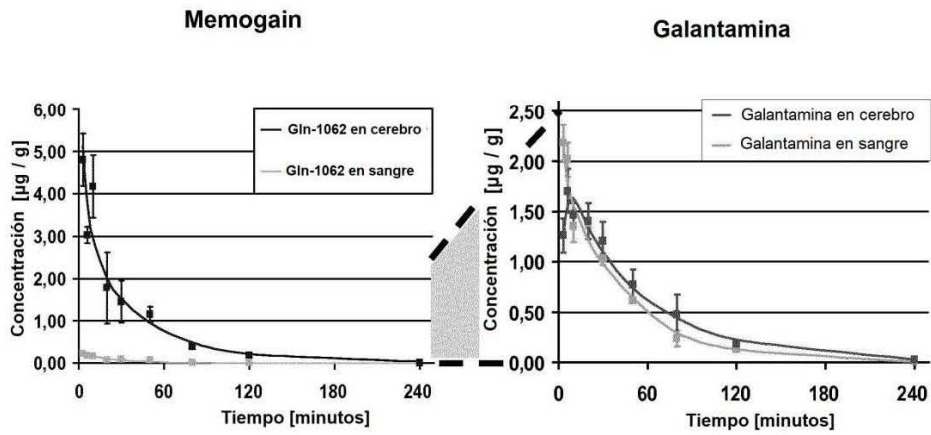


Fig. 14

