

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 874**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61P 25/36	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01)	A61P 39/02	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/635	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2013 PCT/EP2013/068302**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037412**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2013 E 13759490 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2892519**

54 Título: **Composiciones nootrópicas para mejorar el rendimiento de la memoria**

30 Prioridad:

05.09.2012 EP 12306062
05.09.2012 US 201261696961 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2019

73 Titular/es:

PHARNEXT (100.0%)
11, rue des Peupliers
92130 Issy-les-Moulineaux, FR

72 Inventor/es:

COHEN, DANIEL;
NABIROCHKIN, SERGUEI y
CHUMAKOV, ILYA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 709 874 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones nootrópicas para mejorar el rendimiento de la memoria

La presente invención se refiere al uso no terapéutico de una combinación de al menos dos compuestos seleccionados de cinacalcet, baclofeno, acamprosato, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida o sales de los mismos para estimular la función cognitiva en un sujeto sano.

Antecedentes de la invención

En una sociedad que evoluciona rápidamente, con una exposición siempre creciente a información saturante y requerimientos en términos de rendimiento mental, existe una demanda creciente de fármacos capaces de sostener las funciones mentales tales como memoria, cognición, inteligencia, motivación, atención y concentración, incluso para las personas sanas. Dichos fármacos, denominados nootrópicos, fármacos inteligentes, potenciadores de la memoria, potenciadores cognitivos y potenciadores de la inteligencia, consisten en fármacos, suplementos, nutracéuticos, y alimentos funcionales [1]. Las características principales de los nootrópicos son la potenciación de las adquisiciones de aprendizaje y memoria, así como la resistencia de los comportamientos aprendidos a agentes que tienden a alterarlos, así como protección del cerebro frente a varios daños físicos o químicos y, finalmente, la facilitación de flujo interhemisférico de información y mecanismo tónico cortical/subcortical eficiente [2]. También se espera la ausencia de los efectos farmacológicos negativos habituales de los fármacos psicotrópicos, ya que estos agentes están dirigidos, entre otras cosas, a pacientes sanos, tanto jóvenes como mayores. Estos fármacos que mejoran el rendimiento de las tareas cognitivas en individuos sanos se desarrollan típicamente para tratar incapacidades cognitivas y mejorar la calidad de vida para pacientes que padecen trastornos neuropsiquiátricos y daño cerebral [3].

Ante la presión social, más y más personas son motivadas a usar fármacos habitualmente prescritos para tratar enfermedades incapacitantes con el único objetivo de elevar su potencial de trabajo y eficiencia sin considerar los potenciales efectos secundarios o la adicción provocada por un mal uso de dichos fármacos. La demanda de mercado creciente de dichos fármacos o suplementos hace que varios fármacos o suplementos dietéticos estén disponibles para el consumidor, sin receta, sin ningún efecto positivo que se haya demostrado científicamente de forma formal sobre la memoria o las funciones mentales relacionadas.

Los mecanismos de acción precisos de los nootrópicos son desconocidos. Estudios extensos han revelado varios efectos farmacológicos. Se supone que actúan alterando la disponibilidad del suministro cerebral de neuroquímicos tales como neurotransmisores, enzimas, y hormonas mejorando el suministro de oxígeno al cerebro, o estimulando el crecimiento nervioso.

Los nootrópicos pertenecen a muchas categorías diferentes, que son las siguientes: hierbas tradicionales, vitaminas y suplementos, fármacos recreacionales, racetamos, estimulantes, dopaminérgicos, potenciación de la concentración y la memoria (colinérgicos, bloqueantes de GABA, activadores de glutamato, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas del receptor alfa-2A adrenérgico), serotonérgicos, antidepresivos, adaptogénicos (antiestrésantes) y agentes estabilizantes del humor, vasodilatadores que mejoran el flujo sanguíneo y la función metabólica, agonistas de histamina (experimentales), fármacos antioxidantes y neuroprotectores, hormonas y potenciadores secundarios.

El piracetam que pertenece a la categoría racetam fue el primer agente nootrópico descubierto y aprobado en muchos países para mioclonos, ictus y alteración cognitiva leve. El piracetam está entre los fármacos más seguros toxicológicamente jamás desarrollados. Como un ejemplo, se ha reportado que un régimen de dos semanas de piracetam potenciaba la memoria verbal en estudiantes universitarios sanos [4]. También presentaba un beneficio terapéutico en pacientes esquizofrénicos cuando se combinaba con neurolepticos típicos [5]. Otros fármacos mostraron mejoría en las funciones cognitivas, tales como d-cicloserina en trastornos de ansiedad [6], levetiracetam en epilepsia [7,8] y abstinencia del alcohol [9], y donepezil en retraso mental [10] entre otros. Pero la mayor parte de estos fármacos no están desprovistos de efectos secundarios perjudiciales.

Se sabe que el baclofeno, un agonista del receptor GABA_B, induce anterógrada en roedores [11]. Más recientemente, se han reportado crisis de amnesia recurrentes en una mujer sometida a instilación intratecal de baclofeno en el marco de un tratamiento para la distonía [12]. De forma similar, un estudio clínico sobre los efectos del acamprosato en sujetos humanos jóvenes sanos ha mostrado que el acamprosato altera el recuerdo libre, apoyando la hipótesis de que el acamprosato altera las funciones de memoria [13].

Como se muestra en la presente memoria, los inventores han encontrado combinaciones de fármacos particulares que son eficientes para estimular la cognición *in vivo*, particularmente en sujetos sanos.

Resumen de la invención

Otro objeto de la invención reside en un método no terapéutico para estimular la cognición en un sujeto sano que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una combinación de al menos dos fármacos seleccionados de baclofeno, acamprosato, cinacalcet, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida, o sal(es) de los mismos.

5 En una realización preferida, las composiciones para uso en la invención comprenden una combinación de fármacos seleccionados de:

- baclofeno y acamprosato,

- mexiletina y cinacalcet,

- baclofeno y torasemida, o

10 - sulfisoxazol y torasemida.

La invención es particularmente idónea para estimular (p. ej., mejorar, potenciar o incrementar) la memoria, aprendizaje, razonamiento, estado de alerta, atención, concentración, procesamiento del lenguaje, y/o la capacidad de sobrellevar la carga socio-profesional en dicho sujeto.

15 La invención es particularmente adecuada para uso en sujetos sanos que no tienen signos clínicos conocidos de una enfermedad (particularmente, sujetos que no padecen demencia vascular, demencia senil, alteración de la memoria relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy o alteración cognitiva leve), y que solo tienen una necesidad de capacidades cognitivas mejoradas o estimuladas, bien temporalmente, o durante periodos de tiempo más largos

La invención puede usarse en cualquier sujeto mamífero, preferiblemente en sujetos humanos.

20 Descripción breve de las figuras

Figura 1: las combinaciones de baclofeno y acamprosato son eficientes para mejorar significativamente los rendimientos de aprendizaje y memoria de trabajo (en la tarea de alternancia en el laberinto en forma de T) de ratones, independientemente de las concentraciones ensayadas (véase la tabla I) e independientemente de la duración del tratamiento (de 7 días (barras gris oscuro) o 2 horas (barras gris claro) antes del ensayo); barra negra: animales dosificados con vehículo; *: significativamente diferente del vehículo, ANOVA y ensayo de Dunnett).

Figura 2: el baclofeno y el acamprosato, cuando se combinan y administran una vez solo 2 horas antes del ensayo, actúan sinérgicamente para mejorar los rendimientos de aprendizaje y memoria de trabajo (en la tarea de alternancia en el laberinto en forma de T). Se observa un efecto positivo significativo de las combinaciones de baclofeno (BCL) y acamprosato (ACP) para dosis muy bajas (barras gris oscuro) mientras, a dichas concentraciones, no se observa una mejoría significativa para ninguna de las moléculas cuando se usan solas (barras rayadas). (*: significativamente diferente de los animales dosificados con vehículo (barra negra), Ensayo de la T de Student; ns: no significativamente diferente del vehículo). Barra negra: animales dosificados con vehículo.

Figura 3: las composiciones de la invención mejoran el rendimiento de aprendizaje y memoria de trabajo en el modelo de amnesia inducida por escopolamina, en un esquema crónico (7 días de tratamiento antes del ensayo) de dosificación. La pérdida de memoria se previene del 11 % al 37 % (barras gris claro) comparado con los animales dosificados con vehículo, tratados con escopolamina (barra gris oscuro). Barra negra: animales dosificados con vehículo.

Figura 4: mejoría del rendimiento de la memoria en amnesia inducida por escopolamina. La memoria de trabajo se incrementa significativamente en animales tratados solo desde la víspera del ensayo, cuando se compara con animales dosificados con vehículo, tratados con escopolamina (barra gris claro). La pérdida de los rendimientos de aprendizaje y memoria en los animales tratados con escopolamina se reduce del 14 % al 44 % cuando se dosifican con combinaciones de baclofeno-acamprosato (barras gris claro). Barra negra: animales dosificados con vehículo.

Figura 5: los sujetos jóvenes se comportan mejor que los ancianos en el ensayo de la tarea de detección (DET). Los datos brutos de puntuación en DET (Lmn, velocidad de rendimiento) de la cohorte joven (cuadrados llenos) y de la cohorte de ancianos (círculos llenos), ambos administrados con placebo se representan como una función del esquema de tiempo experimental. Los mejores rendimientos producen puntuaciones más bajas. Como se esperaba, los rendimientos cognitivos en los sujetos jóvenes son mayores que en los ancianos.

Figura 6: la combinación de baclofeno-acamprosato mejora las funciones cognitivas de sujetos sanos. Las puntuaciones en el cambio desde la línea base en DET (Lmn, velocidad de rendimiento, una disminución corresponde a una mejoría de los rendimientos) en la cohorte joven a la que se administró baclofeno-acamprosato (cuadrados

lentos, línea sin puntear) o placebo (cuadrados abiertos, línea punteada) se representan como una función del esquema de tiempo experimental. Los sujetos a los que se administró la combinación de baclofeno-acamprosato tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos a los que se administró placebo. La mejoría en los rendimientos se observa en la cohorte tratada a lo largo de toda la duración del tratamiento.

5 Figura 7: los rendimientos en ensayos cognitivos Cogstate® se correlacionan con la concentración plasmática de los compuestos mezclados. Se observa una correlación positiva (r , ensayo de correlación de Pearson) entre las concentraciones plasmáticas de acamprosato en el Día 10, 5 horas después de la administración de los fármacos (escala horizontal) en muestras de sangre de sujetos y la puntuación compuesta de ensayos cognitivos en el Día 10, 6 horas después de la administración de los fármacos (escala vertical).

10 Figura 8: los datos de ERP se correlacionan con la concentración plasmática de los compuestos mezclados. Se observa una correlación positiva (r , ensayo de correlación de Pearson) entre las concentraciones plasmáticas de baclofeno en el Día 10, 1.5 horas después de la administración de los fármacos y la puntuación compuesta de ERP en el Día 10, 6 horas después de la administración de los fármacos.

15 Figura 9: los datos de ERP se correlacionan con la concentración plasmática de los compuestos mezclados. Se encuentra una correlación positiva (r , ensayo de correlación de Pearson) entre las concentraciones plasmáticas de acamprosato en el Día 10, 1.5 horas después de la administración de los fármacos y la puntuación compuesta de ERP en el Día 10, cuando las mediciones de ERP se reúnen 6 horas desde la administración de los fármacos.

20 Figura 10: la combinación de baclofeno-acamprosato reduce eficientemente las alteraciones cognitivas inducidas por la escopolamina. Los datos brutos de puntuación en el Ensayo de Aprendizaje del Laberinto de Groton (GMLT) se representan a lo largo de la escala vertical. Un incremento en la puntuación corresponde a una alteración de los rendimientos en GMLT. La escopolamina (administrada a H3) induce una disminución rápida de los rendimientos cognitivos en los sujetos tratados con placebo (círculos, línea punteada) que dura aproximadamente 6 horas (H9) después de la inyección de escopolamina. La mezcla de baclofeno-acamprosato (cuadrados, línea gris) es eficiente durante este período para reducir los efectos perjudiciales de la escopolamina en los rendimientos cognitivos. Se observa una mejoría significativa de la puntuación cognitiva en la ventana de tiempo correspondiente a las mayores concentraciones plasmáticas de baclofeno y acamprosato (barra sombreada por debajo de la escala horizontal, oscuro: mayores concentraciones plasmáticas, claro: menores concentraciones plasmáticas).

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende una combinación de al menos:

- baclofeno y acamprosato,
- mexiletina y cinacalcet,
- baclofeno y torasemida, o
- sulfisoxazol y torasemida,

35 como un nootrópico eficiente para mejorar la memoria y las funciones relacionadas en un mamífero.

La memoria (o más precisamente el fenómeno de aprendizaje y memoria) es un término genérico para procesos cerebrales complejos mediante los cuales la diversa información percibida por el cerebro se almacena, codifica y recupera. La memoria prosigue desde el almacenamiento de todo tipo de información que se recibe por el organismo: motora, lenguaje, visual, emociones, olores etc. Fisiológicamente, estos procesos dan lugar a un aumento de las respuestas sinápticas (a través de la modulación del fenómeno de fuerza sináptica y formación de sinapsis denominado potenciación a largo plazo) y en la densificación de la red neuronal a través de la creación de conexiones neuronales. Los científicos hacen una distinción entre memoria a corto plazo (también denominada memoria de trabajo) y a largo plazo. La memoria a corto plazo es una breve retención de información (que dura minutos a horas) y está limitada en su capacidad. La memoria a largo plazo permite el almacenamiento de mucha más información y esto, durante una duración indefinida (tan larga como la duración de la vida). Se ha encontrado que la memoria a largo plazo está compuesta ella misma por diferentes subtipos de memorias que están frecuentemente interrelacionadas. La transición entre los dos tipos de memoria se denomina consolidación de la memoria, y es el resultado del reforzamiento de las conexiones entre las diferentes áreas cerebrales y de la integración de la información que llega desde estas diferentes áreas. La transición de memoria a corto plazo a memoria a largo plazo se produce habitualmente por la estimulación repetitiva de neuronas. Se ha mostrado que el hipocampo juega un papel central en el proceso de consolidación: la alteración del volumen del hipocampo observada en los alcohólicos se ha correlacionado con la alteración cognitiva y de memoria que experimentan frecuentemente.

5 La pérdida de rememoración se atribuye habitualmente a una reducción dependiente de la actividad de la fuerza de las sinapsis neuronales que están menos estimuladas o activas. Un exceso de nueva información, que necesita el reforzamiento de sinapsis anteriores o la creación de nuevas sinapsis, también puede debilitar otras antiguas, implicando de esta manera el olvido de información previamente almacenada. A la inversa, la incapacidad de almacenar más información puede deberse al exceso de las antiguas. Por lo tanto, los factores ambientales tales como el alto flujo de datos para ser almacenados o sobrellevados puede influir en la memoria y las funciones mentales relacionadas.

10 Se sabe que otros factores como la falta de sueño, estrés, estados emocionales, enfermedades psiquiátricas, abuso de drogas, o toma de drogas influyen en la memoria y funciones mentales relacionadas, principalmente por tener un efecto en el almacenamiento de información mediante la debilitación o refuerzo de sinapsis.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden al menos dos fármacos seleccionados de la combinación de baclofeno, acamprosato, cinacalcet, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida son particularmente efectivas, *in vivo*, para potenciar los rendimientos de la memoria de diferentes tareas que implican memoria a corto o largo plazo, así como funciones mentales relacionadas.

15 En el contexto de la invención, el término "memoria" engloba memoria a corto plazo y a largo plazo.

En el contexto de esta invención, el término "funciones mentales" incluye tareas cognitivas que están implicadas o pueden sostener los procesos de la memoria como concentración, estado de alerta, atención, aprendizaje, razonamiento, o procesamiento del lenguaje.

20 Aunque los usos no terapéuticos de la invención tienen el objetivo de mejorar la memoria y/o las funciones mentales en cualquier mamífero sano, debe contemplarse que dicha mejoría puede ser particularmente deseable en personas sanas que tienen que enfrentarse a altos requerimientos de rendimiento, deseo de mejorar, o mantener, sus rendimientos y su salud cognitiva. Siendo dichas personas, por ejemplo, personas que necesitan de forma puntual o crónica elevar sus rendimientos de memoria, aprendizaje, o estado de alerta como estudiantes, cuidadores, pilotos o, más generalmente, personas que tienen que enfrentarse a fatiga mental, falta de sueño, estrés mental diario, estrés ocupacional, o que tienen que lidiar con actividades de múltiples tareas. En otras palabras, las composiciones de la invención están destinadas a personas que tienen que enfrentarse a carga socio-profesional.

25 Se acepta comúnmente que incluso un incremento de un pequeño porcentaje de rendimiento cognitivo puede dar lugar a una mejoría significativa en el resultado funcional (véase. "Brain science, addiction and drugs", informe de la Academy of medical Sciences (UK), 2008). Como estas personas son personas sanas, no padecen demencia vascular, demencia senil, alteración de la memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, o alteración cognitiva leve.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, dichas personas no padecen demencia vascular, demencia senil, alteración de la memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, o alteración cognitiva leve.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "mejoría" significa un incremento del rendimiento de la memoria y/o funciones mentales relacionadas cuando se compara con una medición previa o datos de referencia. Dicho rendimiento de la memoria y/o funciones mentales relacionadas con la memoria puede medirse usando varios ensayos de memoria y cognición muy conocidos en la técnica.

40 En el contexto de esta invención, la designación de un fármaco o compuesto específico se pretende que incluya no solo la molécula denominada específicamente, sino también cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma con cualquier pureza química.

45 El término "combinación o tratamiento/terapia combinatoria" designa un tratamiento en donde el o los compuestos y/o fármacos se coadministran a un sujeto para causar un efecto biológico. En una terapia combinada según esta invención, los al menos dos fármacos pueden administrarse conjuntamente o separadamente, al mismo tiempo o secuencialmente. También, el o los compuestos y/o fármaco o fármacos de la invención pueden administrarse a través de diferentes rutas y protocolos. Como resultado, aunque pueden formularse conjuntamente, los fármacos de una combinación también pueden formularse separadamente.

50 El término "sal" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico, farmacéuticamente aceptable y relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. La formación de sales farmacéuticas consiste en emparejar una molécula de fármaco ácida, básica o zwitteriónica con un contraión para crear una versión de sal del fármaco. Puede usarse una amplia variedad de especies químicas en la reacción de neutralización. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen así las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales del ácido

acético, ácido nítrico, ácido tártrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funcional como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, o colina.

5 Aunque la mayor parte de las sales de un principio activo dado son bioequivalentes, algunas pueden tener, entre otros, propiedades incrementadas de solubilidad o biodisponibilidad. La selección de las sales es ahora una operación estándar común en el proceso del desarrollo de fármacos como se enseña por H. Stahl y C.G Wermuth en su manual [30].

10 En una realización más preferida, la designación de un compuesto se pretende que designe el compuesto tal y como se designa específicamente *per se*, así como cualquier sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, se usa una formulación de liberación sostenida del compuesto.

15 Como se ha discutido anteriormente, la invención se refiere a composiciones de fármacos particulares que tienen un efecto fuerte inesperado en la memoria y funciones mentales relacionadas implicadas en el proceso de la memoria. Estas combinaciones de fármacos representan, por lo tanto, nuevas estrategias para mejorar la memoria en sujetos que lo necesitan. Más específicamente, la invención describe composiciones, que comprenden al menos dos fármacos seleccionados de cinacalcet, baclofeno, acamprosato, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida, que proporcionan un efecto significativo y sinérgico, *in vivo*, sobre los rendimientos de la memoria y funciones mentales relacionadas con la memoria.

20 De hecho, como se muestra en la parte experimental, las terapias de combinación de la invención pueden mejorar sustancialmente los rendimientos del aprendizaje y la memoria de sujetos. En particular, los inventores han descubierto sorprendentemente que las combinaciones de la invención tienen un efecto positivo fuerte inesperado en la memoria a corto y largo plazo bien en sujetos sanos o sujetos que experimentan condiciones cognitivas incapacitantes. Muestran, también, dicho efecto para la amnesia inducida por fármacos. Aunque son eficientes solos, a dosis encontradas por los inventores, los ejemplos también muestran que, las terapias de combinación de la invención pueden ser efectivas a dosis muy bajas a las que los fármacos solos no confieren ninguna mejoría en los rendimientos del aprendizaje y la memoria. Estos resultados son notables y particularmente ventajosos ya que, a dichas dosis bajas, probablemente se evite cualquier efecto secundario posible, si existe.

Los números CAS ilustrativos para los fármacos citados anteriormente se proporcionan en la tabla 1 siguiente. La tabla 1 también cita sales, racematos, profármacos, metabolitos o derivados comunes de estos compuestos.

30 Tabla 1

Fármaco	Números CAS	Clase o índice de similitud Tanimoto
Acamprosato y compuestos relacionados		
Acamprosato	77337-76-9; 77337-73-6	NA
Homotaurina	3687-18-1	0.73
Sulfonato de etil dimetil amonio propano	/	0.77
Taurina	107-35-7	0.5
Baclofeno y compuestos relacionados		
Baclofeno	1134-47-0; 66514-99-6; 69308-37-8; 70206-22-3; 63701-56-4; 63701-55-3	NA
Ácido 3-(p-clorofenil)-4-hidroxi-butírico	/	Metabolito
Arbaclofeno placarbil	847353-30-4	Profármaco
Mexiletina y compuestos relacionados		
Mexiletina	31828-71-4; 5370-01-4	
6-Hidroximetilmexiletina	53566-98-6	Metabolito
4-Hidroximexiletina	53566-99-7	Metabolito
3-Hidroximexiletina (MHM)	129417-37-4	Metabolito
Glucurónido de N-hidroximexiletina	151636-18-9	Metabolito
Sulfisoxazol y compuestos relacionados		
Sulfisoxazol	127-69-5; 4299-60-9	
N(4)-Acetilsulfisoxazol	4206-74-0	Metabolito
Acetil sulfisoxazol	80-74-0	Profármaco
Sulfametoxazol	723-46-6	0.52
Cinacalcet y compuestos relacionados		

Cinacalcet	226256-56-0; 364782-34-3	
Ácido hidrocínámico	501 -52-0	Metabolito
Torasemida y compuestos relacionados		
Torasemida	56211-40-6; 72810-59-4	
Hidroxitorasemida	99300-68-2; 99300-67-1	Metabolitos
Carboxitorasemida		Metabolito
Tolbutamida	64-77-7	0.55

En una realización, la invención se refiere al uso no terapéutico de al menos dos fármacos seleccionados de cinacalcet, baclofeno, acamprosato, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida para la fabricación de un medicamento para mejorar la memoria y/o funciones mentales relacionadas con la memoria en un sujeto sano que lo necesita.

5 En una realización preferida, la invención, se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende al menos dos fármacos seleccionados de cinacalcet, baclofeno, acamprosato, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida para incrementar los rendimientos de la memoria, aprendizaje, atención, razonamiento, concentración, procesamiento del lenguaje o estado de alerta en un sujeto sano que lo necesita.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende al menos dos fármacos seleccionados de cinacalcet, baclofeno, acamprosato, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida para mejorar la memoria a corto plazo y/o largo plazo en un sujeto sano que lo necesita.

En una realización particular, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende al menos una combinación de fármacos seleccionada de:

- baclofeno y acamprosato,

15 - mexiletina y cinacalcet,

- baclofeno y torasemida, o

- sulfisoxazol y torasemida,

para mejorar la memoria y las funciones mentales en un sujeto sano que lo necesita.

20 En una realización particular, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende al menos una combinación de fármacos seleccionada de:

- baclofeno y acamprosato,

- mexiletina y cinacalcet,

- baclofeno y torasemida, o

- sulfisoxazol y torasemida,

25 para mejorar la memoria a corto plazo y/o largo plazo en un sujeto sano que lo necesita.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende al menos una combinación de fármacos seleccionada de:

- baclofeno y acamprosato,

- mexiletina y cinacalcet,

30 - baclofeno y torasemida, o

- sulfisoxazol y torasemida,

para incrementar los rendimientos de la memoria, aprendizaje, atención, razonamiento, concentración, procesamiento del lenguaje o estado de alerta en un sujeto sano que lo necesita.

35 Las composiciones anteriores pueden usarse solas o pueden combinarse además con compuestos adicionales. A este respecto, en una realización particular, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un compuesto seleccionado de, metimazol, prilocaína, difilina, quinacrina, carbenoxolona, ácido aminocaproico, cabergolina, dietilcarbamazina, cinacalcet, ciarizina, eplerenona, fenoldopam, lefiunomida, levosimendano, sulodexida, terbinafina, zonisamida, etomidato, fenformina, trimetazidina, mexiletina, ifenprodil, moxifloxacin,

bromocriptina o torasemida. Los números CAS ilustrativos de cada uno de estos compuestos se proporcionan en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Nombre del fármaco	Número CAS
Ácido aminocaproico	60-32-2
Bromocriptina	25614-03-3
Cabergolina	81409-90-7
Carbenoxolona	5697-56-3
Cinarizina	298-57-7
Dietilcarbamazina	90-89-1
Difilina	479-18-5
Eplerenona	107724-20-9
Etomidato	33125-97-2
Fenoldopam	67227-57-0
Ifenprodil	23210-56-2 o 23210-58-4
Leflunomida	75706-12-6
Levosimendano	141505-33-1
Metimazol	60-56-0
Moxifloxacina	354812-41-2
Fenformina	114-86-3
Prilocaína	721-50-6 o 14289-31-7 o 14289-32-8
Quinacrina	83-89-6
Sulodexida	57821-29-1
Terbinafina	91161-71-6
Trimetazidina	5011-34-7 o 13171-25-0
Zonisamida	68291-97-4

- 5 Por lo tanto, las composiciones pueden comprender 2, 3, 4, 5 o más compuestos activos que pueden administrarse al sujeto concomitantemente, en una forma de dosificación única, separadamente, o secuencialmente, con el fin de conferir el efecto más sustancial. Como se muestra en la sección experimental, se observa una mejoría en la memoria y funciones mentales relacionadas incluso en las primeras horas después de la inyección de las composiciones de la invención.
- 10 Las composiciones anteriores también pueden combinarse además con compuestos adicionales, que se sabe o se sospecha que tienen cualquier efecto beneficioso en la memoria y/o funciones mentales relacionadas con la memoria de un sujeto. Estos compuestos adicionales pueden ser extractos vegetales mejorados (p. ej., extractos de *Gingko biloba*), compuestos naturales (como vitaminas, ácidos grasos, isoflavonas), un fármaco desarrollado inicialmente para tratar un trastorno cognitivo como un racetam (p. ej., levetiracetam, piracetam, pramiracetam, aniracetam, u oxiracetam) o un inhibidor de la acetilcolina esterasa (p. ej., donepezil, rivastigmina, galantamina).
- 15 Las composiciones pueden comprender, por lo tanto, 1, 2, 3, 4, 5 o más ingredientes aditivos, extractos o fármacos, que se sabe o sospecha que tienen cualquier efecto beneficioso en los rendimientos de la memoria. Como se ha afirmado previamente, los compuestos de las composiciones pueden administrarse al sujeto concomitantemente, en una forma de dosificación única, separadamente, o secuencialmente, con el fin de conferir los efectos más sustanciales.
- 20 Más preferiblemente, uno de dichos compuestos es un racetam seleccionado de levetiracetam, piracetam, pramiracetam, aniracetam, u oxiracetam. Incluso más preferiblemente, el racetam se selecciona de levetiracetam o piracetam.
- 25 En este sentido, una realización preferida de la invención es el uso no terapéutico de una combinación que comprende al menos dos fármacos seleccionados de baclofeno, acamprosato, cinacalcet, mexiletina, sulfisoxazol, o torasemida en combinación con al menos levetiracetam o piracetam para uso en la mejoría de la memoria y funciones mentales en un sujeto sano que lo necesita.
- Una realización preferida de la invención se refiere más particularmente al uso de una composición que comprende baclofeno y acamprosato, en combinación con al menos un compuesto seleccionado de levetiracetam o piracetam.
- 30 Otra realización particularmente preferida, dicho compuesto adicional es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, seleccionado de donepezil, rivastigmina o galantamina. Dentro de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, se prefiere particularmente el donepezil.

Los números CAS ilustrativos para cada uno de estos compuestos se proporcionan en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3

NOMBRE DEL FÁRMACO	NÚMERO CAS
Donezepil	120014-06-04; 142057-79-2; 120011-70-3; 142057-77-0
Rivastigmina	123441-03-02; 129101-54-8
Galatamina	357-70-0; 1953-04-4
Levetiracetam	102767-28-2
Piracetam	7491-74-9
Pramiracetam	68497-62-1; 72869-16-0
Aniracetam	72432-10-1
Oxiracetam	62613-82-5

5 Las sesiones de entrenamiento para la rehabilitación de la memoria son ejercicios intensivos de entrenamiento de la memoria y/o cognitivos que tienen el objetivo de contrarrestar un déficit de la memoria a corto plazo o reorganizar los procesos de la memoria usando áreas cerebrales intactas para compensar las dañadas. Dichos tratamientos se usan particularmente para mejorar la memoria y las funciones mentales relacionadas con la memoria de sujetos que han experimentado daño cerebral o cirugía cerebral. En este sentido, las composiciones de la invención son particularmente adecuadas con el objetivo de estabilizar y reforzar los procesos sinápticos desencadenados durante estos ejercicios. Por lo tanto, en una realización particular, la invención se refiere así al uso de las composiciones de la invención para potenciar la eficacia de dichas sesiones de entrenamiento para la rehabilitación de la memoria. En una realización más particular, las composiciones de la invención se administran justo antes de dicha sesión de entrenamiento, o, crónicamente, durante todo el periodo de rehabilitación.

10
15 Como una función de las necesidades del sujeto que se está sometiendo al tratamiento de la invención, dicho tratamiento puede proporcionarse en casa, en la consulta del médico, en una clínica, en un departamento ambulatorio de hospital, o en un hospital, de manera que el médico pueda observar los efectos de la terapia de cerca y hacer cualquier ajuste necesario.

20 La duración del tratamiento también depende de las necesidades el sujeto, edad y condición del sujeto, y de cómo responde el sujeto al tratamiento. La dosificación, frecuencia y modo de administración de cada componente de la combinación pueden controlarse independientemente. Por ejemplo, un fármaco puede administrarse oralmente mientras el segundo fármaco puede administrarse intramuscularmente. La terapia de combinación puede proporcionarse en ciclos de activación y desactivación que incluyen periodos de descanso de manera que el cuerpo del paciente tiene una oportunidad de recuperarse de cualquier efecto secundario hasta ahora imprevisto. Los fármacos también pueden formularse conjuntamente de manera que una administración proporciona todos los fármacos.

25 La administración de cada fármaco de la combinación puede ser por cualquier medio adecuado que produzca una concentración del fármaco que, combinada con el otro componente, sea capaz de mejorar el rendimiento de la memoria y función mental relacionada del sujeto.

30 Aunque es posible administrar los fármacos de la combinación como el compuesto químico puro, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica, también referida en este contexto como formulación farmacéutica. Las posibles composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

35 Más comúnmente, estas formulaciones farmacéuticas se prescriben al sujeto en "envases para el paciente" que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la administración de dosis de unidad medida para uso durante un periodo de tratamiento distinto en un único envase, habitualmente un envase blíster. Los "envases para el paciente" tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde el farmacéutico divide el suministro para un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto del envase contenido en el envase del paciente, que normalmente no se encuentra en las prescripciones tradicionales. Se ha mostrado que la inclusión de un prospecto en el envase mejora el seguimiento del paciente respecto a las instrucciones del médico.

40 El fármaco puede estar contenido, en cualquier cantidad apropiada, en cualquier sustancia vehicular adecuada. El fármaco puede estar presente en una cantidad de hasta el 99 % en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para la ruta de administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, nasal, vaginal, inhalante, piel (parche), u ocular. Así, la composición puede estar en la forma de, p. ej., comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados,

suspensiones, emulsiones, disoluciones, geles incluyendo hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, apósitos, pociones, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, pulverizaciones, o aerosoles.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse según la práctica farmacéutica convencional (véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedía of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para liberar el fármaco activo sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier tiempo o periodo de tiempo predeterminado después de la administración.

Las formulaciones de liberación controlada incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco en el cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (ii) formulaciones que, después de un tiempo de espera predeterminado, crean una concentración sustancialmente constante del fármaco en el cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (iii) formulaciones que sostienen la acción del fármaco durante un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco efectivo relativamente constante en el cuerpo con la minimización concomitante de los efectos secundarios indeseables asociados con las fluctuaciones en el nivel plasmático de la sustancia farmacéutica activa; (iv) formulaciones que localizan la acción del fármaco, p. ej., por el posicionamiento espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo; y (v) formulaciones que dirigen la acción del fármaco usando vehículos o derivados químicos para administrar el fármaco a un tipo de célula diana particular.

La administración de fármacos en la forma de una formulación de liberación controlada se prefiere especialmente en casos en los que el fármaco tiene (i) un índice terapéutico estrecho (es decir, la diferencia entre la concentración plasmática que da lugar a efectos secundarios perjudiciales o reacciones tóxicas y la concentración plasmática que da lugar a un efecto terapéutico es pequeña; en general, el índice terapéutico, IT, se define como la relación de la dosis letal mediana (DL50) respecto a la dosis efectiva mediana (DE50)); (ii) una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal; o (iii) una semivida biológica muy corta, de manera que se requiere una dosificación frecuente durante el día con el fin de sostener el nivel plasmático a un nivel terapéutico.

Puede seguirse cualquiera de varias estrategias con el fin de obtener la liberación controlada en la que la velocidad de la liberación supera a la velocidad del metabolismo del fármaco en cuestión. La liberación controlada puede obtenerse por la selección apropiada de varios parámetros e ingredientes de la formulación, incluyendo, p. ej., varios tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. Así, el fármaco se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, después de la administración, libera el fármaco de una manera controlada (composiciones de comprimidos o cápsulas de una única o múltiples unidades, disoluciones grasas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches, y liposomas).

Formas de dosificación sólidas para uso oral

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen la composición de la invención en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o rellenos inertes (p. ej., sacarosa, celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, fosfato de calcio, sulfato de sodio, o fosfato de sodio); agentes de granulación y disgregación (p. ej., derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos, o ácido algínico); agentes aglutinantes (p. ej., goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, o polietilén glicol); y agentes lubricantes, deslizantes, y antiadhesivos (p. ej., ácido esteárico, sílices, o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes saporíferos, plastificantes, humectantes, y agentes tamponadores.

Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo más largo. El recubrimiento puede estar adaptado para liberar la sustancia farmacéutica activa en un patrón predeterminado (p. ej., con el fin de conseguir una formulación de liberación controlada) o puede estar adaptado para no liberar la sustancia farmacéutica activa hasta después del paso del estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (p. ej., basado en hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilén glicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (p. ej., basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, y/o etilcelulosa). Puede emplearse un material que produzca un retraso temporal tal como, p. ej., monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las composiciones de comprimidos sólidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (p. ej., degradación química antes de la liberación de la sustancia farmacéutica activa). El recubrimiento puede aplicarse en la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en la Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica.

5 Los fármacos pueden mezclarse conjuntamente en el comprimido, o pueden dividirse. Por ejemplo, un primer fármaco está contenido en el interior del comprimido, y un segundo fármaco está en el exterior, de manera que una parte sustancial del segundo fármaco se libera antes de la liberación del primer fármaco.

10 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como comprimidos masticables, o como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (p. ej., almidón de patata, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio graso, por ejemplo, parafina líquida, o aceite de oliva. Los polvos y granulados pueden prepararse usando los ingredientes mencionados anteriormente en comprimidos y cápsulas de una manera convencional.

15 Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden construirse, p. ej., para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia farmacéutica activa.

20 La liberación controlada por disolución o difusión puede conseguirse mediante el recubrimiento apropiado de un comprimido, cápsula, gránulo, o formulación granulada de fármacos, o incorporando el fármaco en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, p. ej., goma laca, cera de abejas, glycowax, cera de castor, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinil pirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3 butilen glicol, metacrilato de etilen glicol, y/o polietilén glicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de la matriz también puede incluir, p. ej., metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, 25 silicona, triestearato de glicerilo, metil acrilato-metil metacrilato, cloruro de polivinilo, polietileno, y/o fluorocarbono halogenado.

Una composición de liberación controlada que contiene uno o más de los fármacos de las combinaciones reivindicadas también puede estar en la forma de un comprimido o cápsula flotante (es decir, un comprimido o cápsula que, después de la administración oral, flota en la parte superior del contenido gástrico durante un determinado periodo de tiempo). 30 Una formulación de comprimido flotante del o de los fármacos puede prepararse granulando una mezcla del o de los fármacos con excipientes y el 20-75 % p/p de hidrocoloides, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos pueden comprimirse entonces en comprimidos. Cuando se pone en contacto con el jugo gástrico, el comprimido forma una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel interviene en el mantenimiento de una densidad menor de uno, permitiendo de 35 esta manera que el comprimido permanezca flotante en el jugo gástrico.

Líquidos para administración oral

40 Los polvos, polvos dispersables, o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua son formas de dosificación convenientes para la administración oral. La formulación como una suspensión proporciona el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, y alginato de sodio.

Composiciones parenterales

45 Aunque se prefiere particularmente la administración oral, la composición farmacéutica también puede administrarse parenteralmente con respecto a la condición de salud del paciente. Son posibles la inyección, infusión o implante (intravenoso, intramuscular, subcutáneo, o semejantes) en formas de dosificación, formulaciones, o mediante dispositivos de administración o implantes adecuados que contienen vehículos y adyuvantes convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. La formulación y preparación de dichas composiciones son muy conocidas para los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

50 Las composiciones para uso parenteral pueden proporcionarse en formas de dosificación unitaria (p. ej., en ampollas de una única dosis), o en viales que contienen varias dosis y en los que puede añadirse un conservante adecuado (véase más adelante). La composición puede estar en la forma de una disolución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión, o un dispositivo de administración para el implante o puede presentarse como un polvo seco para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Aparte del o de los fármacos activos, la composición puede incluir vehículos y/o excipientes adecuados parenteralmente aceptables. El o los fármacos activos

pueden incorporarse en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas, o semejantes para la liberación controlada. La composición puede incluir agentes de suspensión, solubilización, estabilización, ajuste del pH, y/o agentes dispersantes.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma adecuada para inyección estéril. Para preparar dicha composición, el o los fármacos activos adecuados se disuelven o suspenden en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, agua ajustada a un pH adecuado por la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. La formulación acuosa también puede
10 de los fármacos es solo poco o ligeramente soluble en agua, puede añadirse un agente que potencie la disolución o un solubilizante, o el disolvente puede incluir el 10-60 % p/p de propilen glicol.

15 Las composiciones parenterales de liberación controlada pueden estar en la forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, disoluciones grasas, suspensiones grasas, o emulsiones. Alternativamente, el o los fármacos activos pueden incorporarse en vehículos biocompatibles, liposomas, nanopartículas, implantes, o dispositivos de infusión. Los materiales para uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, p. ej., polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina, poli-(cianoacrilato de isobutilo), poli(2-hidroxietil-L-glutammina). Los vehículos biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son carbohidratos (p. ej., dextranos), proteínas (p. ej., albúmina), lipoproteínas, o anticuerpos. Los materiales para uso en implantes pueden ser no biodegradables (p. ej., polidimetil siloxano) o biodegradables (p. ej., poli(caprolactona), poli(ácido glicólico) o poli(orto ésteres)).
20

Rutas alternativas

Aunque menos preferidas y menos convenientes, puede contemplarse otras rutas de administración y, por lo tanto, otras formulaciones. Podrían usarse, por ejemplo, en los casos en los que la administración oral del compuesto es difícil respecto a la condición de salud global del sujeto. A este respecto, para la aplicación rectal, las formas de
25 dosificación adecuadas para una composición incluyen supositorios (de tipo emulsión o suspensión), y cápsulas de gelatina rectales (disoluciones o suspensiones). En una formulación de supositorio típica, el o los fármacos activos se combinan con una base de supositorio apropiada farmacéuticamente aceptable tal como manteca de cacao, ácidos grasos esterificados, gelatina glicerizada, y varias bases solubles o dispersables en agua como polietilen glicoles. Pueden incorporarse varios aditivos, potenciadores, o tensioactivos.

30 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse tópicamente en la piel para la absorción percutánea en formas de dosificación o formulaciones que contienen vehículos y excipientes convencionalmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo microesferas y liposomas. Las formulaciones incluyen cremas, pomadas, lociones, linimentos, geles, hidrogeles, disoluciones, suspensiones, barritas, pulverizaciones, pastas, apósitos, y otras clases de sistemas de administración de fármacos transdérmica. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente
35 aceptables pueden incluir agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes tamponadores, conservantes, humectantes, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de gel, bases de pomadas, perfumes, y agentes protectores de la piel.

Los conservantes, humectantes, potenciadores de la penetración pueden ser parabenos, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y cloruro de benzalconio, glicerina, propilen glicol, y urea.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para administración tópica sobre la piel también pueden usarse en conexión con la administración tópica sobre o cerca de la parte del cuerpo que se va a tratar. Las composiciones pueden adaptarse para la aplicación directa o para la aplicación mediante dispositivos especiales de administración de fármacos, tales como vendajes o alternativamente apósitos, almohadillas, esponjas, tiras, u otras formas de material flexible adecuado.

45 Dosificaciones y duración del tratamiento

Se apreciará que los fármacos de la combinación pueden administrarse concomitantemente, bien en la misma formulación farmacéutica o en una diferente o secuencialmente. Si se usa la administración secuencial, el retraso en la administración del segundo (o adicional) ingrediente activo no debe ser tal que se pierda el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. Un requerimiento mínimo para una combinación según esta
50 descripción es que la combinación debe pretenderse para el uso combinado con el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. El uso pretendido de una combinación puede inferirse por las instalaciones, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar en el uso de la combinación según la invención.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de los fármacos en una combinación descrita en la presente memoria incluyen, p. ej., cantidades que son efectivas para potenciar los rendimientos del aprendizaje y memoria o para prevenir o reducir la disminución de estos rendimientos.

5 Aunque los fármacos activos de la presente invención pueden administrarse en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una única dosis al día de cada fármaco en la combinación, siendo lo más preferido una única dosis al día de todos los fármacos en una única composición farmacéutica (forma de dosificación unitaria).

La administración puede hacerse una a varias veces al día durante varios días a varios años, y puede incluso ser durante toda la vida del paciente. La administración crónica o al menos repetida periódicamente está indicada en la mayoría de los casos.

10 El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas (tales como cápsulas, comprimidos, o cilindros de jeringa cargados) adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material o materiales activos calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

15 La cantidad de cada fármaco en una composición de dosificación unitaria preferida depende de varios factores incluyendo el método de administración, el peso corporal y la edad del paciente, la necesidad del sujeto, el riesgo de efectos secundarios potenciales considerando el estado de salud general de dicho sujeto. Adicionalmente, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo en el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de un terapéutico) acerca de un sujeto particular puede afectar la dosificación usada.

20 Excepto cuando se responde a situaciones especiales, en donde pueden requerirse dosificaciones mayores, la dosificación preferida de cada fármaco en la combinación estará habitualmente en el intervalo de las dosis no por encima de la dosificación prescrita habitualmente para un tratamiento de mantenimiento a largo plazo o que se ha demostrado como segura en estudios clínicos de fase 3.

25 Una ventaja destacable de la invención es que cada compuesto puede usarse a dosis bajas en una terapia de combinación, mientras producen, en combinación, un beneficio clínico sustancial al sujeto. La terapia de combinación puede ser efectiva de hecho a dosis en las que los compuestos individualmente no tienen efecto o tienen un efecto bajo. De acuerdo con esto, una ventaja particular de la invención se basa en la capacidad de usar dosis subóptimas de cada compuesto, es decir, dosis que son menores que las dosis terapéuticas prescritas habitualmente, preferiblemente 1/2 de las dosis terapéuticas, más preferiblemente 1/3, 1/4, 1/5, o incluso más preferiblemente 1/10 de las dosis terapéuticas. En ejemplos particulares, se usan dosis tan bajas como 1/20, 1/30, 1/50, 1/100, o incluso
30 menores, de las dosis terapéuticas.

A dichas dosificaciones subterapéuticas, los compuestos no presentarán efectos secundarios, mientras la o las combinaciones según la invención son completamente efectivas en la mejoría de la memoria y funciones mentales relacionadas como se ha definido anteriormente.

35 Una dosificación preferida corresponde a cantidades del 1 % hasta el 50 % de las prescritas habitualmente para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

La dosificación más preferida puede corresponder a cantidades del 0.1 % hasta el 10 % de las prescritas habitualmente para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Los ejemplos específicos de dosificaciones de fármacos (en referencia al resto activo real, independientemente de la sal que se usa) para uso en la invención se proporcionan a continuación:

40 - Acamprosato entre 0.1 y 500 mg/día, preferiblemente menos de 250 mg por día, más preferiblemente menos de 100 mg/día, incluso más preferiblemente menos de 10 mg/día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral.

45 - Baclofeno entre 0.01 a 200 mg por día, preferiblemente menos de 150 mg por día, más preferiblemente menos de 70 mg/día, incluso más preferiblemente menos de 35 mg/día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral.

- Mexiletina oralmente de aproximadamente 6 a 120 mg por día, preferiblemente menos de 60 mg por día, más preferiblemente menos de 30 mg por día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral,

50 - Torasemida oralmente de aproximadamente 0.05 a 4 mg por día, preferiblemente menos de 2 mg por día, más preferiblemente menos de 1 mg por día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral,

- Sulfisoxazol oralmente de aproximadamente 20 a 800 mg por día, preferiblemente menos de 400 mg por día, más preferiblemente menos de 200 mg por día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral,
- 5 - Cinacalcet oralmente de aproximadamente 0.3 a 36 mg por día, preferiblemente menos de 20 mg por día, más preferiblemente menos de 10 mg por día, siendo dichas dosificaciones particularmente adecuadas para administración oral.
- Ácido aminocaproico oralmente de aproximadamente 0.1 g a 2.4 g por día.
- Bromocriptina oralmente de aproximadamente 0.01 a 10 mg por día,
- Dietilcarbamazina oralmente de aproximadamente 0.6 a 600 mg por día,
- 10 - Cabergolina oralmente de aproximadamente 1 a 10 µg por día,
- Cinarizina oralmente de aproximadamente 0.6 a 23 mg por día,
- Difilina oralmente de aproximadamente 9 a 320 mg por día,
- Eplerenona oralmente de aproximadamente 0.25 a 10 mg por día,
- Ifenprodil oralmente de aproximadamente 0.4 a 6 mg por día,
- 15 - Lefiunomida oralmente de aproximadamente 0.1 a 10 mg por día,
- Levosimendano oralmente de aproximadamente 0.04 a 0.8 mg por día,
- Moxifloxacina oralmente de aproximadamente 4 a 40 mg por día,
- Fenformina oralmente de aproximadamente 0.25 a 15 mg por día,
- Quinacrina oralmente de aproximadamente 1 a 30 mg por día,
- 20 - Sulodexida oralmente de aproximadamente 0.05 a 40 mg por día,
- Terbinafina oralmente de aproximadamente 2.5 a 25 mg por día,
- Trimetazidina oralmente de aproximadamente 0.4 a 6 mg por día,
- Zonisamida oralmente de aproximadamente 0.5 a 50 mg por día.

25 Cuando la composición comprende, como ingredientes activos, solo baclofeno y acamprosato, estos dos compuestos pueden usarse en diferentes relaciones, p. ej., a una relación en peso de acamprosato calcio/baclofeno comprendida entre de 0.05 a 1000 (p/p), preferiblemente entre 0.05 a 100 (p/p), más preferiblemente entre 0.05 a 50 (p/p). En una realización preferida, la relación de acamprosato calcio/baclofeno es 1/15. En otra realización, la relación de acamprosato calcio/baclofeno es 4/3 o incluso 8/3.

30 En una realización, se proporciona 1 mg de acamprosato calcio como una dosis diaria. En otra realización, se proporcionan 40 mg de acamprosato como una dosis diaria. En otra realización más, dicha dosis diaria es 80 mg.

35 Se entenderá que la cantidad del fármaco administrada realmente será determinada por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes incluyendo la composición exacta que se va a administrar, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la ruta de administración elegida. Por lo tanto, se pretende que los intervalos de dosificación anteriores proporcionen una guía general y apoyo para las enseñanzas de la presente memoria, pero no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos de ilustración.

Ejemplos

40 Todos los procedimientos con animales se han llevado a cabo de conformidad con la legislación y las regulaciones existentes (Decreto No. 87-848 de 19 de octubre de 1987: implementado en abril de 1988, incorporación de la Directiva 86/609/EC en la ley francesa, enmendado por el Decreto No. 2001-464 del 29 de mayo de 2001 y por la Decisión del 20 de junio de 2001).

I. Mejoría de la memoria en animales.

Se evalúa la memoria a corto plazo y largo plazo en animales sanos usando diferentes ensayos usados comúnmente para la medición de los rendimientos del aprendizaje y la memoria.

A. Potenciación de la memoria a corto plazo y largo plazo en animales sanos.

- 5 Se usan ratones C57B1/6 de 11 meses de edad. Se estabulan en grupos (5-10 ratones por jaula) y se mantienen en una habitación con la temperatura controlada (21-22 °C) y un ciclo luz-oscuridad invertido (12h/12h; luces encendidas: 17:30 - 05:30; luces apagadas: 05:30- 17:30) con alimento y agua disponibles *ad libitum*.

1) Administración de los compuestos

Los fármacos se solubilizan en agua y se preparan inmediatamente justo antes de cada administración por sonda o ip y se mantienen con agitación.

- 10 Las dosis de los fármacos de la invención se ejemplifican en la tabla 4. Respecto al acamprosato calcio, las dosis indicadas se refieren a las dosis de la sal de la molécula.

Tabla 4

dosis de mezclas usadas en ratones	(+/-)Baclofeno (mg/kg)	Acamprosato calcio (mg/kg)
dosis de mezcla 1	1.2	0.08
dosis de mezcla 2	3	0.2
dosis de mezcla 3	7.5	0.5
dosis de mezcla 4	0.48	0.032
dosis de mezcla 5	0.192	0.0128

- 15 Se usó donepezil, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como un control positivo interno. Se administra habitualmente una vez, ip, 30 min antes del ensayo de la memoria.

Administración crónica de los compuestos, durante 7 días antes del ensayo.

Entre el día 0 y el día 7, se administraron combinaciones de fármacos o la disolución de vehículo dos veces al día (a las 8:00 am y las 6:00 pm). Un grupo de animales recibe donepezil (compuesto de referencia 0.3 mg kg) a las 8:00 am y el vehículo a las 6:00 pm.

- 20 En el día 8, todos los animales se ensayaron para el % de rendimiento de alternancia en el ensayo del laberinto en forma de T, 2 horas después de la administración de la combinación de fármacos o la disolución de vehículo.

Administración de los compuestos 1 día antes del ensayo.

- 25 La víspera del ensayo, se administraron las combinaciones de fármacos o la disolución de vehículo a las 8:00 am y las 6:00 pm. Un grupo de animales recibió donepezil (compuesto de referencia 0.3 mg kg) a las 8:00 am y el vehículo a las 6:00 pm. El día del ensayo, se administró a los animales las combinaciones de fármacos o vehículo 2 horas antes de realizar el ensayo.

Administración aguda de los compuestos: una vez, 2 horas antes del ensayo.

El día del ensayo, se administró a los animales una dosis de las combinaciones de fármacos, los fármacos solos, o vehículo, 2 horas antes de realizar el ensayo.

- 30 2) Mejoría de la memoria a corto plazo:

% de alternancia en el ensayo del laberinto en forma de T

La alternancia espontánea es la tendencia innata de los roedores de alternar elecciones libres en un laberinto en forma de T sobre una serie de rondas sucesivas [32]. Este procedimiento secuencial se basa en la memoria a corto plazo.

- 35 El efecto de la administración de combinaciones en la memoria a corto plazo se evaluó para diferentes duraciones de tratamiento (7 días, 1 día, 2 horas antes del ensayo).

El experimento se realizó entre las 8:00 am y las 3:00 pm bajo condición de luz roja ya que los ratones se mantienen en un ciclo de luz invertido. Durante las pruebas, el manejo de los animales y la visibilidad del operador se minimizaron tanto como fue posible.

- 40 El aparato del laberinto en forma de T está compuesto por Plexiglás gris con un tallo principal (55 cm de largo x 10 cm de ancho x 20 cm de alto) y dos brazos (30 cm de largo x 10 cm de ancho x 20 cm de alto) posicionados a un ángulo

de 90 grados respecto al tallo principal. Una caja de partida (15 cm de largo x 10 cm de ancho) está separada del tallo principal por una puerta corredera. Las puertas correderas también se proporcionan para cerrar brazos específicos durante la tarea de alternancia de elección forzada [33].

5 El protocolo experimental consiste en una única sesión, que empieza con 1 prueba de "elección forzada", seguido de 14 pruebas de "elección libre". En la primera prueba de "elección forzada", el animal se confina 5 s en el brazo de partida y después se libera mientras cualquiera del brazo objetivo izquierdo o derecho se bloquea cerrando la puerta corredera. Después, el animal explora el brazo abierto y retorna al brazo de partida. En este punto, el animal ha completado la prueba de elección forzada. Inmediatamente después del retorno del animal a la posición de partida, la 10 puerta izquierda o derecha objetivo se abre y se deja que el animal elija libremente entre el brazo objetivo izquierdo y derecho (pruebas de "elección libre"). Cada vez que el animal ha elegido un brazo objetivo, el brazo opuesto se cierra con el fin de obligar al animal a retornar al brazo de partida. Una vez el animal retorna al brazo de partida, todas las puertas objetivo se abren para permitir que empiece otra ronda de prueba de elección libre. Se considera que el animal ha entrado en un brazo de elección cuando pone sus cuatro patas en el brazo. Una sesión se termina y el animal se 15 retira del laberinto tan pronto como se han realizado 14 pruebas de elección libre o han transcurrido 15 min, el evento que ocurra primero.

El aparato se limpia entre cada animal usando alcohol (70°). La orina y las heces se retiraron del laberinto.

Resultados

20 El porcentaje de alternancia espontánea se calculó como el número de alternancias espontáneas dividido por el número de pruebas de elección libre. Una alternancia se define como una sucesión de 2 brazos diferentes sobre elecciones consecutivas (p. ej., la secuencia derecho-izquierdo-derecho representa 2 alternancias).

Se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA) sobre los datos de los resultados. Los ensayos de Dunnett o de student se aplicaron para determinar la significancia de las diferencias.

Las combinaciones de la invención son eficientes para mejorar la alternancia espontánea en los animales dosificados (tabla 5).

25 Tabla 5

Animales dosificados con:	Mejoría en la alternancia espontánea
Baclofeno y acamprosato	+
Baclofeno y torasemida	+
Mexiletina y cinacalcet	+
Sulfisoxazol y torasemida	+
Vehículo	-

+: mejoría, -: sin mejoría.

30 La Figura 1 muestra claramente que las combinaciones de la invención son eficientes para potenciar los rendimientos de la memoria de los animales, a cualquiera de las dosis ensayadas (véase la tabla 4) de la combinación de baclofeno y acamprosato. Una potenciación significativa en el rendimiento del aprendizaje y la memoria de hasta el 62 % se observa para el tratamiento crónico y del 57 % para los ratones sometidos al tratamiento agudo.

Además, las composiciones que comprenden baclofeno y acamprosato son eficientes para mejorar los rendimientos del aprendizaje y la memoria de los ratones a dosis muy bajas de las dosis mezcladas 4 y 5, como se muestra en la figura 2.

35 Es destacable que las combinaciones de la invención actúan muy rápidamente ya que se observa una mejoría en el rendimiento de la memoria incluso cuando los fármacos se administran una vez, 2 horas antes del ensayo, y a concentraciones tan bajas como la dosis 5 (0.0128 mg/kg para acamprosato calcio y 0.192 mg/kg para baclofeno, figura 2).

40 Sorprendentemente, se observa un efecto sinérgico importante entre los fármacos, incluso a dosis muy bajas (figura 2), mientras a estas dosis, los fármacos, cuando se administran solos, no presentan ningún efecto positivo significativo en los rendimientos de los animales.

Emparejamiento retardado a una posición en el laberinto acuático (memoria de trabajo espacial):

Se aplica el mismo esquema de administración de los fármacos. Todos los animales se ensayan para aprendizaje y memoria espacial a corto plazo.

5 El laberinto acuático es una piscina circular (diámetro 140 cm, altura 40 cm). La temperatura del agua, 23 ± 1 °C, intensidad de la luz, señales externas en la habitación (fregadero, pósteres contrastados, estantes), y opacidad del agua se reproducen rigurosamente para cada ensayo. Una plataforma no deslizante de Plexiglás transparente (diámetro 10 cm) se sumerge bajo la superficie del agua durante la adquisición. Este ensayo mide la capacidad del animal de recuperar y retener la información aprendida, que es la localización de la plataforma como una función de los puntos de referencia fuera de la piscina.

El nado se registra usando el software Videotrack (Viewpoint, Champagne-au- Mont-d'Or, Francia), analizándose las trayectorias como latencias y distancias. El software divide la piscina en cuatro cuadrantes.

10 La memoria de trabajo espacial se evalúa específicamente cambiando la localización de la plataforma cada día y usando un intervalo de entrenamiento entre pruebas de 2 min. El entrenamiento consiste en cuatro nados por día durante 3 días, con 2 min de intervalos entre pruebas. Las posiciones de partida, ajustadas en cada límite entre los cuadrantes, se van a seleccionar aleatoriamente y se deja a cada animal un nado de 90 s para encontrar la plataforma. Una vez la ha encontrado, se deja al animal sobre ella durante 20 s. La latencia media se calcula durante los 3 días para cada prueba de nado. Es indicativa de los rendimientos del aprendizaje y de la memoria espacial a corto plazo del animal.

15 Se observan resultados positivos respecto a los rendimientos de la memoria de trabajo espacial de los animales tratados con las composiciones de la invención.

3) Mejoría de la memoria a largo plazo:

a) Aprendizaje del lugar en el laberinto acuático (memoria de referencia, [33])

20 La estabulación de los animales y el esquema de la administración de los fármacos son los mismos que los detallados previamente. El laberinto acuático es una piscina circular (diámetro 140 cm, altura 40 cm). La temperatura del agua, (23 ± 1 °C), intensidad de la luz, señales externas en la habitación (fregadero, pósteres contrastados, estantes), y opacidad del agua (obtenida usando una suspensión de carbonato de lima) se reproducen rigurosamente. Se definen cuatro posiciones de partida en los puntos cardinales de la piscina (N, E, S, O). Una plataforma no deslizante de Plexiglás transparente (diámetro 10 cm) podría sumergirse bajo la superficie del agua durante la adquisición. Se pone en el centro del cuadrante NO durante todo el procedimiento de memoria de referencia. El entrenamiento consiste en tres nados por día durante 5 días con 20 min de tiempo entre pruebas. Los animales se ensayan por lote de 10 individuos (correspondiente a una jaula). Las posiciones de partida se seleccionan aleatoriamente cada día y se deja a los animales un nado de 90 s para encontrar la plataforma. Las duraciones del nado se miden usando un cronómetro. 25 Una vez la ha encontrado, se deja al animal en la plataforma durante 20 s. Si el animal no alcanza la plataforma en 90 s, se pondrá suavemente sobre ella y permanecerá en ella durante 20 s. La latencia mediana se calculará para cada día de entrenamiento y se expresa como media \pm S.E.M. para el grupo completo de tratamiento.

35 Con el fin de determinar los rendimientos del aprendizaje y memoria a largo plazo de los animales, se realiza un ensayo sonda 24 h después del último nado. La plataforma se retira y se deja a cada animal un nado libre de 60 s. Se les puso una mancha de tinte negro no tóxico en la cabeza para ser detectado por seguimiento con vídeo. El nado se registra usando software Videotrack (Viewpoint, Champagne-au-Mont-d'Or, Francia), analizándose las trayectorias como latencias y distancias. El software divide la piscina en cuatro cuadrantes según las posiciones de partida. Cada ratón empieza desde una de las dos posiciones remotas de la localización de la plataforma en orden compensado. Se determina el tiempo invertido en cada cuadrante. El tiempo invertido en el cuadrante que contenía la plataforma durante la adquisición es una medida del rendimiento de la memoria a largo plazo de los animales.

40 Se observa una mejoría de la memoria a largo plazo para las composiciones de la invención, (tabla 6).

Tabla 6

Animales dosificados con:	Aumento del tiempo invertido en el cuadrante que ha contenido la plataforma
Baclofeno y acamprosato	+
Baclofeno y torasemida	+
Mexiletina y cinacalcet	+
Sulfisoxazol y torasemida	+
Vehículo	-

+: el tiempo se aumenta; -: el tiempo no se aumenta

b) Ensayo de latencia del paso a través ("step through").

45 El ensayo de latencia del paso a través es un ensayo agravado por miedo usado para evaluar el aprendizaje y la memoria. En este ensayo, los sujetos aprenden a evitar un entorno en el que se administró previamente un estímulo

aversivo (tal como un choque en los pies). Como el ensayo de retención se realiza 24 horas después de la sesión de entrenamiento (aprendizaje), es un indicador del rendimiento de la memoria a largo plazo de los animales.

- 5 El aparato es una caja con dos compartimentos (15 x 20 x 15 cm de altura) con uno iluminado con paredes de cloruro de polivinilo blanco y el otro oscurecido con paredes de cloruro de polivinilo negro y un suelo de rejilla. Una puerta de guillotina separa cada compartimento. Una lámpara de 60 W posicionada 40 cm por encima del aparato ilumina el compartimento blanco durante el experimento. Podrían administrarse choques en los pies codificados (0.3 mA durante 3 s) al suelo de rejilla usando un codificador de generador de choques (Lafayette Instruments, Lafayette, EE.UU.). La puerta de guillotina está cerrada inicialmente durante la sesión de entrenamiento. Cada ratón se pone en el compartimento blanco. Después de 5 s, la puerta se eleva. Cuando el ratón entra en el compartimento oscurecido y pone todas sus patas en el suelo de rejilla, la puerta se cierra y se administra el choque en los pies durante 3 s. Se registra la latencia de paso a través, esto es, la latencia invertida para entrar en el compartimento oscurecido, y el número de vocalizaciones. El ensayo de retención se lleva a cabo 24 h después del entrenamiento. Cada ratón se pone de nuevo en el compartimento blanco. Después de 5 s, las puertas se elevan, se registran la latencia de paso a través y la latencia de escape, es decir, el tiempo invertido en retornar al compartimento blanco, hasta los 300 s.
- 10
- 15 La latencia para entrar en el compartimento oscurecido se interpreta como una medida de las capacidades de aprendizaje y memoria del animal.

c) Resultados.

Se observan resultados positivos para los animales tratados con baclofeno y acamprosato, mostrando que las composiciones de la invención son eficientes para mejorar la memoria a largo plazo.

- 20 B. Mejoría de la memoria durante la amnesia inducida por fármacos.

La amnesia inducida por fármacos se provoca por inyección de un fármaco fuertemente amnésico, la escopolamina, a ratones. Este fármaco induce una amnesia transitoria: las memorias durante la ventana activa del fármaco se pierden permanentemente o al menos se reducen sustancialmente, pero una vez el fármaco se elimina, la memoria ya no está afectada.

- 25 Se ensayó la capacidad de las composiciones de la invención para proteger la memoria a corto plazo frente a la amnesia inducida por la escopolamina, en un ensayo de % de alternancia en el laberinto en forma de T, esencialmente como se ha descrito anteriormente, con ratones CD-1 de 4-5 semanas de edad.

- 30 El ensayo se realizó para evaluar el efecto protector de las combinaciones frente a la amnesia inducida por una dosificación crónica (figura 3, dos veces al día durante 7 días y 2 horas antes del ensayo) y más corta preventiva (dos veces el día anterior y 2 h antes del ensayo; figura 4).

La escopolamina se prepara en disolución salina a una concentración de 0.1 mg/mL y se inyecta ip a un volumen de dosificación de 10 ml/kg. Esto rinde una dosis de 1 mg/kg. Esta dosis se refiere a la dosis de la forma de sal (es decir, hidrocloreuro de escopolamina) del fármaco, y no a las dosis de la molécula nombrada *per se*.

- 35 El día del ensayo, los animales se dosifican con las combinaciones de fármacos de la invención, 2 horas antes del ensayo. 30 min antes de realizar el ensayo, la escopolamina se administra a los animales.

Resultados

El porcentaje de alternancia espontánea se calcula como se ha indicado previamente. Los resultados se reportan en la tabla 7 siguiente y en las figuras 3 y 4.

Tabla 7

Animales tratados con escopolamina dosificados con:	Mejoría en la alternancia espontánea
Baclofeno y acamprosato	+
Baclofeno y torasemida	+
Mexiletina y cinacalcet	+
Sulfisoxazol y torasemida	+
Vehículo	-

- 40 +: mejoría, -: sin mejoría.

Los resultados muestran que las combinaciones de la invención son eficientes para incrementar el rendimiento de los animales tratados con escopolamina y dosificados bien crónicamente (tabla 7, figura 3) o desde el día anterior a la inducción de la amnesia (tabla 7, figura 4).

Además, se observa una mejoría del rendimiento para todas las concentraciones ensayadas de la combinación baclofeno-acamprosato.

II. Ensayos de memoria y cognitivos en sujetos humanos

5 Las composiciones de la invención son eficientes para mejorar la memoria en sujetos humanos sanos. La eficacia de la combinación de baclofeno y acamprosato en la mejoría de la memoria o funciones mentales relacionadas con la memoria se está evaluando actualmente mediante un ensayo clínico. El estudio se realiza según las recomendaciones de la guía de la Agencia Europea del Medicamento ICH-E6 (R1) y la ley francesa n° 2004-806, 9 de agosto, 2004 relativa a ley de salud pública.

A. Medición de la función cognitiva en sujetos sanos.

10 El estudio se lleva a cabo en una cohorte de 12 voluntarios masculinos jóvenes sanos con una edad de 18 a 45 años (la "cohorte joven"). La cohorte se aleatoriza con el fin de tener 8 sujetos bajo fármacos activos y 4 sujetos bajo placebo.

Una cohorte de 4 sujetos ancianos (la "cohorte anciana") a la que se administra placebo se usa para validar los ajustes experimentales.

15 1) Esquema de dosificación

La duración del tratamiento fue de 10 días. El baclofeno y el acamprosato se proporcionan oralmente concomitantemente como una terapia de combinación.

20 Aunque en la presente memoria se ensayan a dosis bajas comparado con las dosis terapéuticas habituales, es deseable un esquema de dosificación con aumento de titulación, para incrementar progresivamente la dosis de baclofeno para ser administrado diariamente y así para limitar los posibles efectos secundarios inducidos por el baclofeno, aunque son improbables.

Entonces, como régimen de dosificación, se administra a cada sujeto el siguiente tratamiento por la ruta oral:

- Día - 1: sin administración de fármaco ni placebo

- Día 1: 6 mg de baclofeno y 0.4 mg de acamprosato, o placebo, por la mañana

25 - Día 2: 6 mg de baclofeno y 0.4 mg de acamprosato, o placebo, dos veces al día (mañana y noche)

- Día 3: 6 mg de baclofeno y 0.4 mg de acamprosato, o placebo, por la mañana y 12 mg de baclofeno y 0.8 mg de acamprosato, o placebo, por la noche

- Día 4: 12 mg de baclofeno y 0.8 mg de acamprosato, o placebo, dos veces al día (mañana y noche)

- Día 5 a Día 9: 15 mg de baclofeno y 1 mg de acamprosato, o placebo, dos veces al día (mañana y noche)

30 - Día 10: 15 mg de baclofeno y 1 mg de acamprosato, o placebo, por la mañana.

2) Ensayos cognitivos y mediciones electrofisiológicas.

35 Los ensayos presentados más adelante permiten evaluar el efecto de las composiciones de la invención en la memoria de los sujetos. A lo largo de esta prueba, se usan cuatro ensayos cognitivos desarrollados por Cogstate® y medición electrofisiológica de Potenciales Relacionados con Eventos Cognitivos (ERP). Estos ensayos se realizaron en el Día -1 (sin administración de fármaco y placebo), Día 1 (a las 6 horas después de la dosis), Día 9 (antes de la dosis) y Día 10 (a las 6 horas después de la dosis). Respecto a los ensayos cognitivos, los resultados se expresan como el cambio medio del rendimiento entre la línea base y cada punto de tiempo de un estudio. Dichos ensayos pueden realizarse fácilmente en un ordenador personal.

a) Evaluación de los rendimientos de vigilancia y atención visual: ensayo de identificación.

40 Las instrucciones pre-tarea en la pantalla preguntan: "¿la tarjeta es roja?" El supervisor del ensayo lee las instrucciones completas al sujeto del guion del supervisor del ensayo. Para empezar la tarea, el supervisor del ensayo o el sujeto debe presionar la tecla "Enter". Una tarjeta de juego se presenta en el centro de la pantalla. La tarjeta se dará la vuelta de manera que está con la cara hacia arriba. Tan pronto como hace esto, el sujeto debe decidir si la tarjeta es roja o no. Si es roja debe presionar "Sí", si no es roja debe presionar "No".

Los sujetos practican hasta que alcanzan el número requerido de respuestas, o hasta que expira el periodo de práctica. Entonces, se presentan las instrucciones en la pantalla para el ensayo real. El supervisor del ensayo o el sujeto debe presionar la tecla "Enter" para empezar el ensayo real.

5 Se anima a los sujetos a trabajar tan rápidamente como puedan y ser tan precisos como puedan. Por ejemplo, los sujetos no deben intentar presionar la tecla "Sí" o "No" antes de que la tarjeta se dé la vuelta. Si cometen un error, oirán un sonido de error. Se determina el porcentaje de respuestas correctas.

b) Aprendizaje y memoria visual: ensayo de aprendizaje con una tarjeta.

10 Las instrucciones pre-tarea en la pantalla preguntan: "¿has visto esta tarjeta antes en esta tarea?" El supervisor del ensayo lee las instrucciones completas al sujeto del guion del supervisor del ensayo. Para empezar la tarea, el supervisor del ensayo o el sujeto debe presionar la tecla "Enter". Una tarjeta de juego se presenta en el centro de la pantalla. Tan pronto como hace esto, el sujeto debe decidir si se ha visto o no la misma tarjeta antes en esta tarea. Por lo tanto, la primera respuesta es siempre "No".

15 Cada vez que una tarjeta se revela, los sujetos deben decidir si se les ha mostrado esa tarjeta antes en esta tarea y responder presionando la tecla "Sí" o "No". Si se proporciona una respuesta incorrecta (p. ej., se presiona "No" cuando se ha presentado una tarjeta anteriormente), se escucha un ruido de error.

Una vez se ha completado la práctica (se ha alcanzado el número requerido de respuestas o se acaba el tiempo), las instrucciones en la pantalla y el supervisor del ensayo comunican al sujeto que ahora está empezando el ensayo real. El supervisor del ensayo o el sujeto deben presionar la tecla "Enter" para empezar el ensayo real.

20 Se anima al sujeto a trabajar tan rápidamente como pueda y ser tan preciso como pueda. Por ejemplo, no debe intentar presionar la tecla "Sí" o "No" antes de que una carta se dé la vuelta, y debe intentar y recordar todas las tarjetas que se presentan en esta tarea. Si comete un error oír un sonido de error.

Se determina el porcentaje de respuestas correctas.

c) Funciones psicomotoras y velocidad de procesamiento: tarea de detección (DET).

25 Las instrucciones pre-tarea en la pantalla preguntan: "¿se ha dado la vuelta la tarjeta?" El supervisor del ensayo lee las instrucciones completas al sujeto del guion del supervisor del ensayo. Para empezar la tarea, el supervisor del ensayo o el sujeto debe presionar la tecla "Enter". Una tarjeta de juego se presenta en el centro de la pantalla. La tarjeta se dará la vuelta de manera que está mirando hacia arriba. Tan pronto como hace esto, el sujeto debe presionar la tecla "Sí". La tarjeta volverá a la parte final de la baraja y el sujeto debe presionar la tecla "Sí" tan pronto como la siguiente tarjeta se dé la vuelta y así sucesivamente.

30 El sujeto practica hasta que alcanza el número requerido de respuestas, o hasta que expira el periodo de práctica. Entonces, se presentan las instrucciones en pantalla para el ensayo real. El supervisor del ensayo o el sujeto debe presionar la tecla "Enter" para empezar el ensayo real.

35 Se anima al sujeto a trabajar tan rápidamente como pueda y ser tan preciso como pueda. Por ejemplo, no debe intentar presionar la tecla "Sí" antes de que una carta se dé la vuelta. Si el sujeto hace esto o no responde a una tarjeta que se ha dado la vuelta a tiempo, oír un sonido de error.

Los resultados se expresan como una media de la velocidad del rendimiento (Lmn, media de los tiempos de reacción transformados en Log10 para respuestas correctas).

d) Función ejecutiva y resolución de problemas espaciales: tarea de aprendizaje del laberinto de Groton (GMLT).

40 Se muestra al sujeto una cuadrícula de 10 x 10 casillas en la pantalla táctil de un ordenador. Un camino de 28 pasos está oculto entre estas 100 posibles localizaciones. El comienzo se indica por la casilla azul en la parte superior izquierda y la localización de finalización es la casilla con los círculos rojos en la parte inferior derecha de la cuadrícula. Se instruye al sujeto para que mueva un paso desde la localización de partida y después continuar, una casilla cada vez, hacia el final (parte inferior derecha).

45 El sujeto se mueve tocando una casilla cercana a su localización actual con el lápiz óptico. Después de hacer cada movimiento, el ordenador indica si este es correcto revelando una marca de verificación verde (es decir, este es el siguiente paso en el camino), o incorrecto revelando una cruz roja (es decir, este no es el siguiente paso en el camino, o el sujeto ha incumplido una regla, véase más adelante). Si una elección es incorrecta (es decir, se revela una cruz roja), el sujeto debe tocar la última localización correcta (es decir, la última marca de verificación verde revelada) y entonces elegir una casilla diferente para avanzar hacia el final.

Mientras se mueve a lo largo del laberinto oculto, se requiere que el sujeto se adhiera a dos reglas. En primer lugar, el sujeto no puede moverse diagonalmente o tocar la misma casilla dos veces sucesivamente. En segundo lugar, el sujeto no puede moverse hacia atrás a lo largo del camino (p. ej., moverse hacia atrás hasta una localización que presentó una marca verde, pero desde la que se movió entonces hacia delante).

- 5 Si el sujeto elige una casilla que no es parte del camino oculto, pero la elección de la casilla está dentro de las reglas, esto se registra como un tipo diferente de error (p. ej., no un incumplimiento de la regla). Esto podría deberse a la casualidad (el primer momento a través del laberinto) o deberse a recordar mal el camino en intentos posteriores.

10 El sujeto aprende el camino de 28 pasos a través del laberinto sobre la base de esta información de ensayo y error. Una vez completado, retornan a la localización de partida y repiten la tarea, habitualmente 4 veces más, intentando recordar el camino que acaban de completar.

Hay 20 formas alternativas bien ajustadas para esta tarea, y estas se seleccionan en orden pseudoaleatorio para asegurar que ningún sujeto completará el mismo camino oculto en dos diferentes sesiones cualquiera de ensayo a lo largo del estudio.

Los criterios que se miden mediante el ensayo GMLT, para el presente estudio son:

- 15 - la eficiencia del rendimiento: mps
- la duración de la tarea: dur
- el número total de errores: ter
- 20 o per (perseveración)
 o rer (errores de incumplimiento de las reglas)
 o ler (números de errores legales)
- número de movimientos correctos: cmv
- retorno a errores de cabecera: rth

Los datos de estos 4 ensayos cognitivos (véase a, b, c, d) se analizan cada uno independientemente o se combinan conjuntamente en una puntuación Cogstate® "compuesta".

- 25 e) Evento sensorial que refleja atención: potenciales relacionados con eventos (ERP).

Los ERP tienen una gran aplicación en la evaluación de procesos cognitivos porque los resultados son independientes del estímulo que se usa y porque proporcionan información acerca del procesamiento del estímulo incluso cuando no es perceptible ningún cambio comportamental. Se consideran frecuentemente como los ensayos menos sesgados cuando se comparan con ensayos cognitivos comportamentales.

- 30 Los registros de tres derivaciones del cuello cabelludo (frontal: Fz, central: Cz, parietal: Pz) se recogen según los estándares internacionales 10/20, con, como una referencia, dos electrodos ligados unidos a los lóbulos de las orejas derecho e izquierdo (A1-A2). La tarea cognitiva requiere prestar atención a los estímulos extraños y contarlos según un protocolo específico.

35 El sujeto se somete a una secuencia aleatoria de estímulos sonoros y los ERP miden la onda P300 incitada por estímulos extraños (siendo N200 y P300 subcomponentes de latencia y amplitud) lo que refleja atención. Los sujetos con una cognición alterada muestran señales retrasadas de menor amplitud.

Los datos que resumen las puntuaciones para estas tres derivaciones se proporcionan como la puntuación de ERP "compuesta".

3) Resultados

- 40 a) Estudio de validación.

Los ajustes experimentales de los ensayos comportamentales cognitivos se comprobaron comparando los resultados obtenidos en las cohortes joven y anciana no tratadas. Se observa una clara diferencia en los rendimientos cognitivos entre la cohorte joven y la cohorte anciana como se ilustra en el ensayo DET presentado en la figura 5. La cohorte joven muestra rendimientos cognitivos mayores comparado con la cohorte anciana, lo que es consistente con el

45 descenso cognitivo normal relacionado con la edad.

b) Las combinaciones de la invención son eficientes para mejorar el rendimiento cognitivo en sujetos jóvenes sanos.

Mejorías de los rendimientos en ensayos cognitivos.

Se ha encontrado que las combinaciones de la invención son eficientes para mejorar las funciones cognitivas en sujetos humanos jóvenes sanos tratados cuando se compara con sujetos no tratados. Los sujetos tratados con baclofeno-acamprosato muestran una mejoría en sus rendimientos cognitivos como se muestra en el ensayo DET en la figura 6; esta mejoría dura durante todo el tratamiento.

La mejoría de la memoria y de las funciones mentales relacionadas con la memoria se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

Se ha establecido la farmacodinámica de baclofeno y acamprosato en el marco del ensayo clínico. Se ha determinado que el "tiempo de aparición de la concentración plasmática máxima" (T_{máx}) se produce 1.5-2 horas después de la administración para acamprosato y 1.5 horas para baclofeno. Por lo tanto, se puede considerar que el T_{máx} de la combinación es 1.5-2 horas después de la administración concomitante de cada fármaco.

En el Día 10, se administró la combinación de fármacos y se realizaron ensayos Cogstate® 6 horas después de la administración de los fármacos. Como se muestra en la figura 7, se observa una correlación positiva y significativa (ensayo de correlación de Pearson) entre las concentraciones plasmáticas de acamprosato (5 horas después de la administración del fármaco) con el nivel de puntuación compuesta Cogstate® registrada en la cohorte joven (figura 7, coeficiente de correlación = 0.706; valor p = 0.003).

Dicha correlación también se observa cuando se mira el componente electrofisiológico de la memoria y las funciones mentales relacionadas. De hecho, como se reporta en las figuras 8 y 9, se observa una correlación particularmente significativa entre las concentraciones plasmáticas (ensayo de correlación de Pearson) de baclofeno y acamprosato 1.5 horas después de la administración (correspondiente aproximadamente al T_{máx}) con la puntuación compuesta de las latencias ERP respectivas (medidas 6 horas después de la administración de los fármacos) en el Día 10: la concentración plasmática de ambos fármacos se correlaciona positivamente con latencias más cortas en ERP (para acamprosato, figura 9, coeficiente de correlación = 0.735; valor p = 0.002; para baclofeno, figura 8, coeficiente de correlación = 0.57; valor p = 0.027). Los sujetos que rinden mejor son aquellos para los que la mayor concentración plasmática se observa a las 1.5 horas.

Estas correlaciones enfatizan el hecho de que la mejoría en los rendimientos cognitivos de sujetos jóvenes sanos tratados está relacionada realmente con las composiciones de la invención.

Por lo tanto, los resultados anteriores muestran la eficacia de la combinación de baclofeno y acamprosato en la mejoría de los rendimientos cognitivos en sujetos jóvenes sanos.

B. Mejoría en la memoria y funciones relacionadas en seres humanos sometidos a alteración cognitiva inducida químicamente.

El descenso cognitivo inducido por la escopolamina es el modelo usado para mimetizar los déficits cognitivos que pueden inducirse con la exposición a varias sustancias. Como se ha indicado anteriormente para los animales, este fármaco induce una alteración cognitiva transitoria y reversible cuando se administra a voluntarios [34].

Los rendimientos cognitivos de los sujetos se ensayan usando el Ensayo de la Tarea de Aprendizaje Cognitiva del Laberinto de Groton como se explica en la parte A.

1) Esquema de dosificación.

Se incluyeron en el estudio veinte voluntarios masculinos jóvenes sanos con una edad de 20 a 45 años.

Se realiza un estudio aleatorizado, cruzado con doble intercambio de tratamiento, doble ciego, controlado por placebo. El estudio tiene dos partes distintas que consiste cada una en 40 horas de hospitalización y que están espaciadas entre sí por 7 días como un periodo sin fármaco. Se administran baclofeno y acamprosato oralmente y concomitantemente.

Como un régimen de dosis, se administra a cada sujeto según el siguiente tratamiento por la ruta oral:

- Cada sujeto recibe la mezcla de baclofeno (6 mg) y acamprosato (0.4 mg) o placebo, oralmente, en una administración subaguda, b.i.d en el Día 1 y en una única dosis en el día de ensayo (Día 2) a H3, antes de la inyección de escopolamina.

- En el Día 2, H3, se proporciona una inyección subcutánea de 0.5 mg de escopolamina.

2) Diseño experimental.

Los efectos en la cognición alterada se exploran midiendo las siguientes características en el ensayo GMLT:

- la eficiencia del rendimiento: mps

- el número total de errores: ter

- la duración de la tarea: dur

5 El Ensayo de la Tarea de Aprendizaje Cognitiva del Laberinto de Groton se realiza en el Día 1 (entrenamiento), y en el Día 2 H0, H2.5, H4, H5.5, H7 y H9 y Día 3 H24.

3) La combinación de baclofeno y acamprosato mejora el déficit cognitivo inducido por la escopolamina.

10 Se obtienen datos similares para cada uno de los componentes mps, ter y dur del ensayo GMLT. Los datos del Ensayo de Aprendizaje del Laberinto de Groton (GMLT) se combinan conjuntamente en una puntuación "compuesta" GMLT que se presenta en la figura 10.

Se sabe que la escopolamina actúa tan pronto como 30 min después de su administración, durando su efecto durante aproximadamente 6 horas. Se sabe que su $T_{\text{máx}}$ es aproximadamente 3 horas [34]. Estos datos se corresponden con el colapso transitorio de los rendimientos en el ensayo GMLT observados en los sujetos no tratados (figura 10, círculos, línea punteada).

15 Se observa una mejoría de los rendimientos cognitivos para los sujetos tratados con baclofeno-acamprosato comparado con los sujetos dosificados con placebo. Esta mejoría es particularmente significativa en el periodo de tiempo alrededor de H5.5 que corresponde al $T_{\text{máx}}$ de baclofeno y acamprosato (figura 10, área gris).

Por lo tanto, la combinación de baclofeno y acamprosato es eficiente para contrarrestar la alteración cognitiva inducida por la escopolamina.

REFERENCIAS

- 1 Lanni C, Lenzen SC, Pascale A, Del Vecchio I, Racchi M, Pistoia F y Govoni S (2008) Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* **57**, 196-213.
- 5 2 Balaraman (2002) Nootropics. *Indian Journal of Pharmacology* **34**, 439.
- 3 Sahakian BJ y Morein-Zamir S (2011) Neuroethical issues in cognitive enhancement. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* **25**, 197-204.
- 4 Dimond SJ y Brouwers EM (1976) Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs. *Psychopharmacology* **49**, 307-9.
- 10 5 Noorbala AA, Akhondzadeh S, Davari-Ashtiani R y Amini-Nooshabadi H (1999) Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **24**, 369-74.
- 6 Hofmann SG, Fang A y Gutner CA (2013) Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders. *Restorative neurology and neuroscience*.
- 15 7 Cho YW, Kim DH y Motamedi GK (2011) The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association* **20**, 336-9.
- 8 Pinto A y Sander JW (2003) Levetiracetam: a new therapeutic option for refractory epilepsy. *International journal of clinical practice* **57**, 616-21.
- 20 9 Muller CA, Schafer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A y Hein J (2010) Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* **43**, 184-9.
- 10 Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y y Moriuchi H (2011) Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International journal of psychiatry in medicine* **41**, 71-89.
- 25 11 Stackman RW y Walsh TJ (1994) Baclofen produces dose-related working memory impairments after intraseptal injection. *Behavioral and neural biology* **61**, 181-5.
- 12 Grande LA, Loeser JD y Samii A (2008) Recurrent transient global amnesia with intrathecal baclofen. *Anesthesia and analgesia* **106**, 1284-7, tabla de contenidos.
- 30 13 Schneider U, Wohlfarth K, Schulze-Bonhage A, Haacker T, Müller-Vahl KR, Zedler M, Becker H, Dengler R y Emrich HM (1999) Effects of acamprosate on memory in healthy young subjects. *Journal of studies on alcohol* **60**, 172-5.
- 14 Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J y Carnahan R (2012) A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs & aging* **29**, 639-58.
- 35 15 Etmayer P, Amidon GL, Clement B y Testa B (2004) Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. *Journal of medicinal chemistry* **47**, 2393-404.
- 16 Beaumont K, Webster R, Gardner I y Dack K (2003) Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Current drug metabolism* **4**, 461-85.
- 40 17 Heimbach T, Oh DM, Li LY, Rodriguez-Hornedo N, Garcia G y Fleisher D (2003) Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs. *International journal of pharmaceutics* **261**, 81-92.
- 18 Yang CY, Dantzig AH y Pidgeon C (1999) Intestinal peptide transport systems and oral drug availability. *Pharmaceutical research* **16**, 1331-43.
- 19 Steffansen B, Nielsen CU, Brodin B, Eriksson AH, Andersen R y Frokjaer S (2004) Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* **21**, 3-16.
- 45 20 Stella VJ (2007) *Prodrugs: challenges and rewards*. Springer Singapore Pte. Limited.

- 21 Wermuth CG (2011) *The Practice of Medicinal Chemistry* Elsevier Science.
- 22 Pezron I, Mitra AK, Duvvuri S y Tirucherai GS (2002) Prodrug strategies in nasal drug delivery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **12**, 331-340.
- 23 Stella VJ (2004) Prodrugs as therapeutics. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **14**, 277-280.
- 5 24 Stella VJ y Nti-Addae KW (2007) Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Advanced drug delivery reviews* **59**, 677-94.
- 25 Roche EB (1977) *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs: a symposium*, American P The Academy, Washington, DC.
- 10 26 Lai R, Sukbuntherng J, Tai EHL, Upadhyay S, Yao F, Warren MS, Luo W, Bu L, Nguyen S, Zamora J, Peng G, Dias T, Bao Y, Ludwikow M, Phan T, Scheuerman RA, Yan H, Gao M, Wu QQ, Annamalai T, Raillard SP, Koller K, Gallop MA y Cundy KC (2009) Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **330**, 911-21.
- 15 27 Xu F, Peng G, Phan T, Dilip U, Chen JL, Chernov-Rogan T, Zhang X, Grindstaff K, Annamalai T, Koller K, Gallop MA y Wustrow DJ (2011) Discovery of a novel potent GABA(B) receptor agonist. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **21**, 6582-5.
- 28 Leach AR y Gillet VJ *An Introduction to Chemoinformatics* (Springer- Verlag New York Inc, ed.).
- 29 Rahman SA, Bashton M, Hollidia GL, Schrader R y Thornton JM (2009) Small Molecule Subgraph Detector (SMSD) toolkit. *Journal of cheminformatics* **1**, 12.
- 20 30 Stahl PH y Wermuth CG (2008) *Pharmaceutical Salts* Wiley.
- 31 Hanafi R, Mosad S, Abouzid K, Niess R y Spahn-Langguth H (2011) Baclofen ester and carbamate prodrug candidates: a simultaneous chromatographic assay, resolution optimized with DryLab. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **56**, 569-76.
- 32 DEMBER WN Y FOWLER H (1958) Spontaneous alternation behavior. *Psychological bulletin* **55**, 412-28.
- 25 33 De Bruin NMWJ, Prickaerts J, Lange JHM, Akkerman S, Andriambelosen E, De Haan M, Wijnen J, Van Drimmelen M, Hissink E, Heijink L y Kruse CG (2010) SLV330, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, ameliorates deficits in the T-maze, object recognition and Social Recognition Tasks in rodents. *Neurobiology of learning and memory* **93**, 522-31.
- 30 34 Snyder PJ, Bednar MM, Cromer JR y Maruff P (2005) Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **1**, 126-35.

REIVINDICACIONES

1. El uso no terapéutico de una combinación de al menos dos compuestos seleccionados de baclofeno, acamprosato, cinacalcet, mexiletina, sulfisoxazol, y torasemida o sal(es) de los mismos, para estimular la función cognitiva en un sujeto sano.
- 5 2. El uso no terapéutico de la reivindicación 1, en donde dicha combinación de al menos dos compuestos comprende:
- baclofeno y acamprosato,
 - mexiletina y cinacalcet,
 - baclofeno y torasemida, o
 - sulfisoxazol y torasemida,
- 10 o sal(es) de los mismos.
3. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha combinación se combina además con donepezil.
4. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha combinación comprende además al menos un compuesto seleccionado de metimazol, prilocaína, difilina, quinacrina, carbenoxolona, ácido aminocaproico, cabergolina, dietilcarbamazina, cinacalcet, cinarizina, eplerenona, fenoldopam, lefiunomida, levosimendano, sulodexida, terbinafina, zonisamida, etomidato, fenformina, trimetazidina, mexiletina, ifenprodil, moxifloxacina, bromocriptina o torasemida.
- 15
5. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha combinación comprende además un racetam seleccionado de levetiracetam, piracetam, pramiracetam, aniracetam, u oxiracetam.
- 20 6. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dichos compuestos se formulan con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los compuestos se formulan para administración conjunta, separada o secuencial.
- 25 8. El uso no terapéutico de la reivindicación 7, en donde los compuestos se formulan conjuntamente en una misma composición.
9. El uso no terapéutico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dichos compuestos se formulan para administración repetida a dicho sujeto.

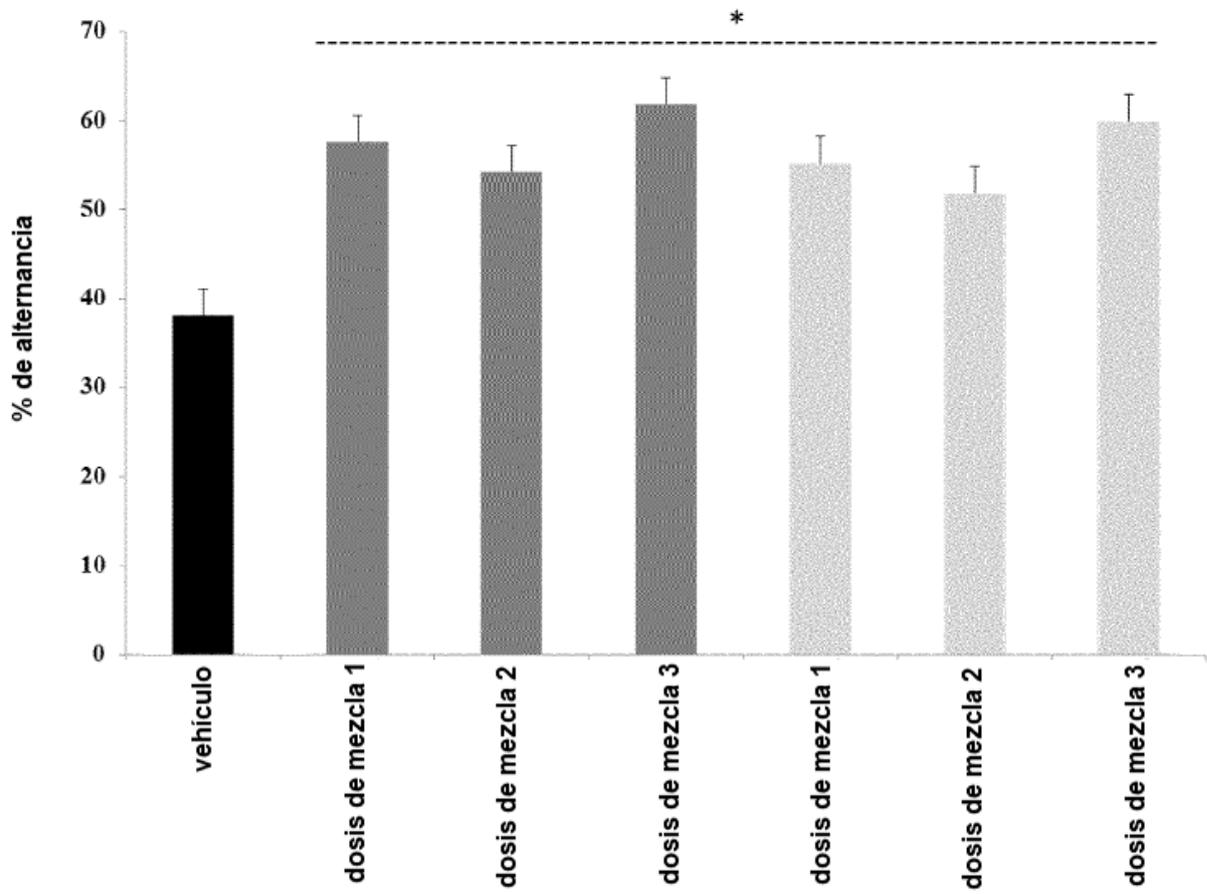


Figura 1

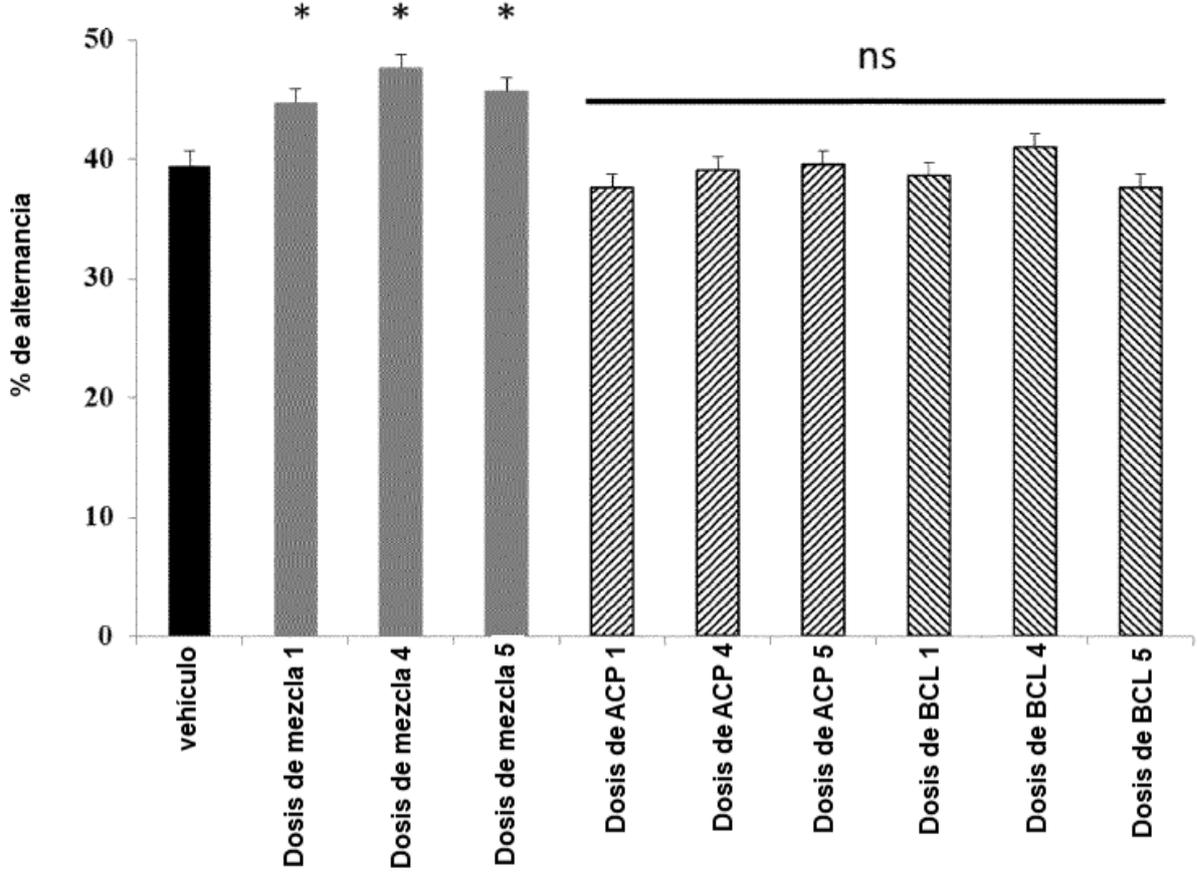


Figura 2

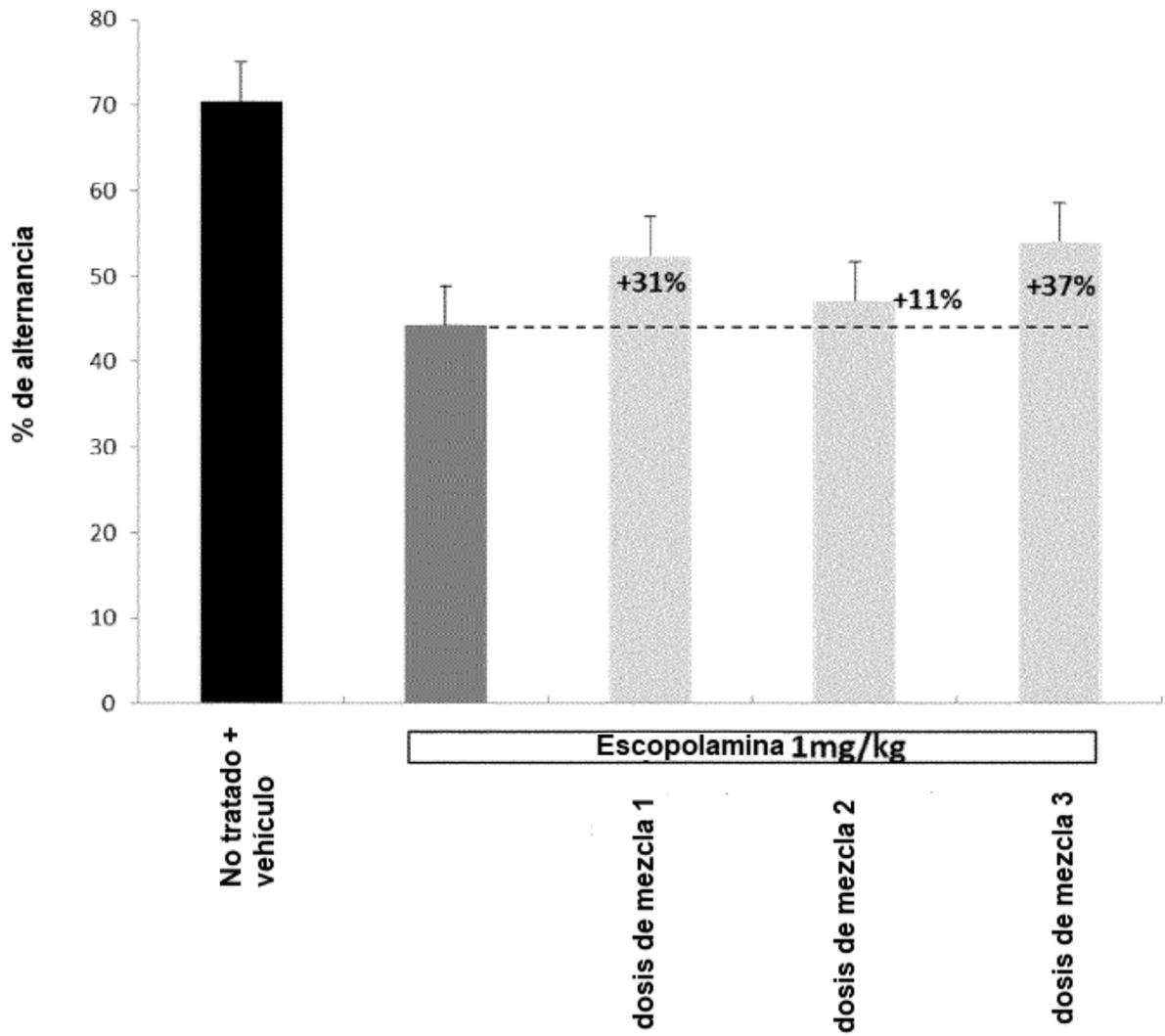


Figura 3

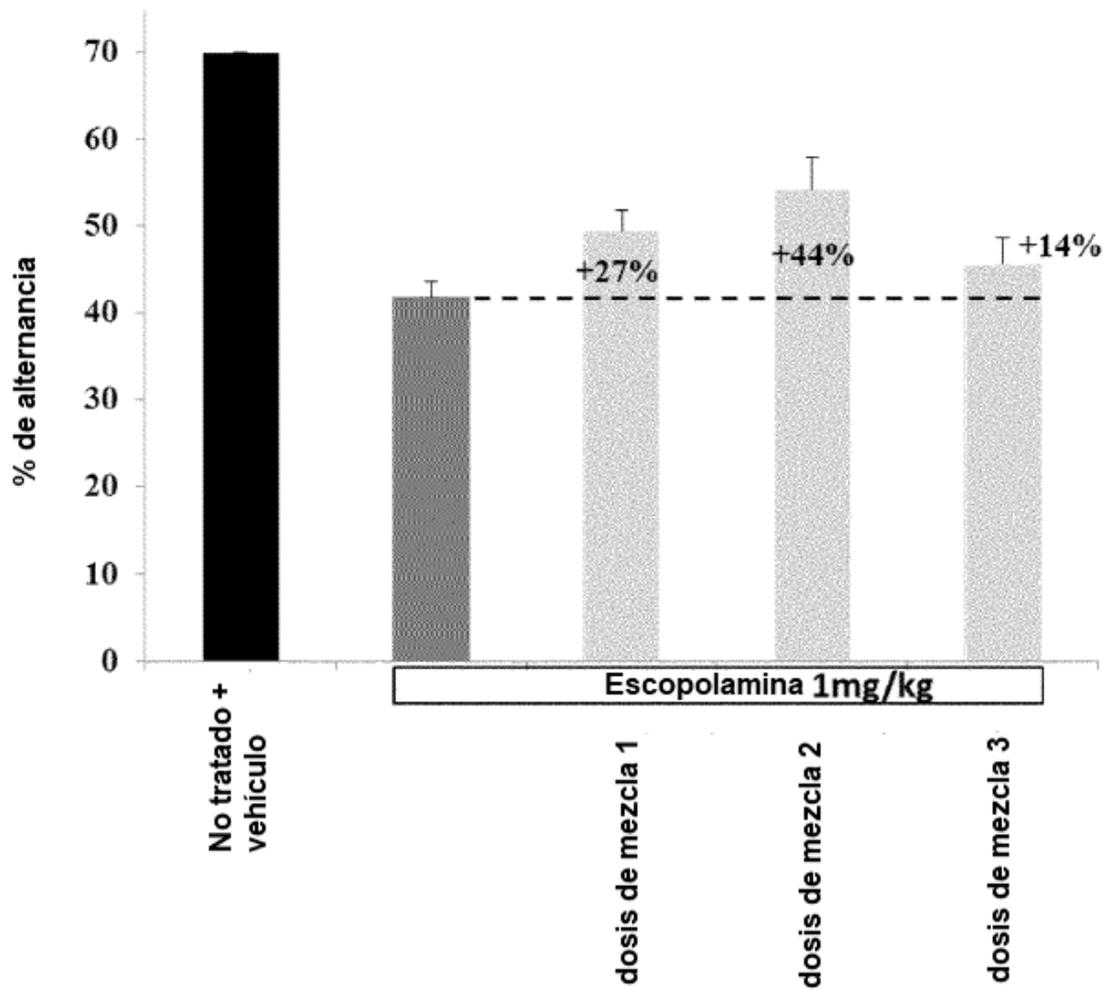


Figura 4

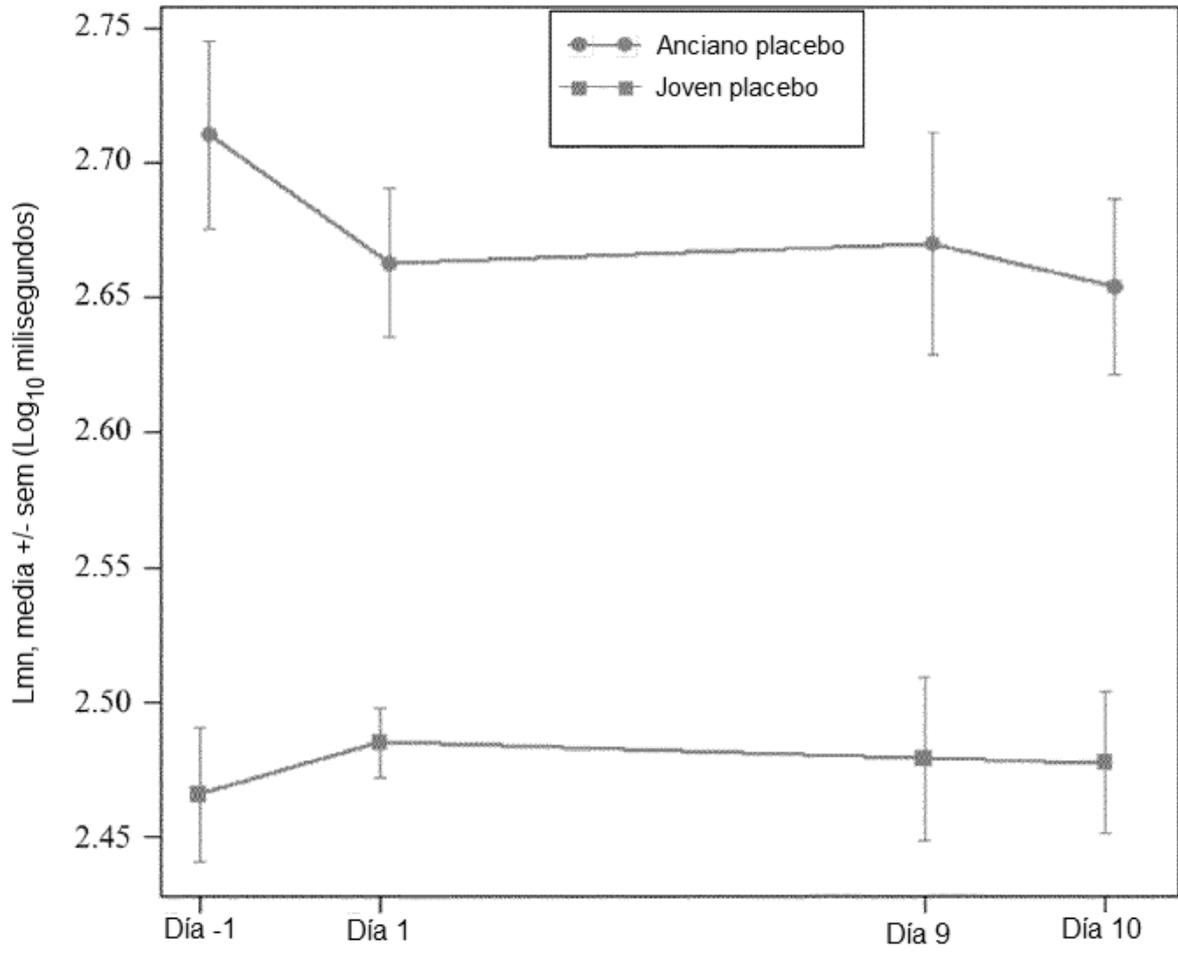


Figura 5

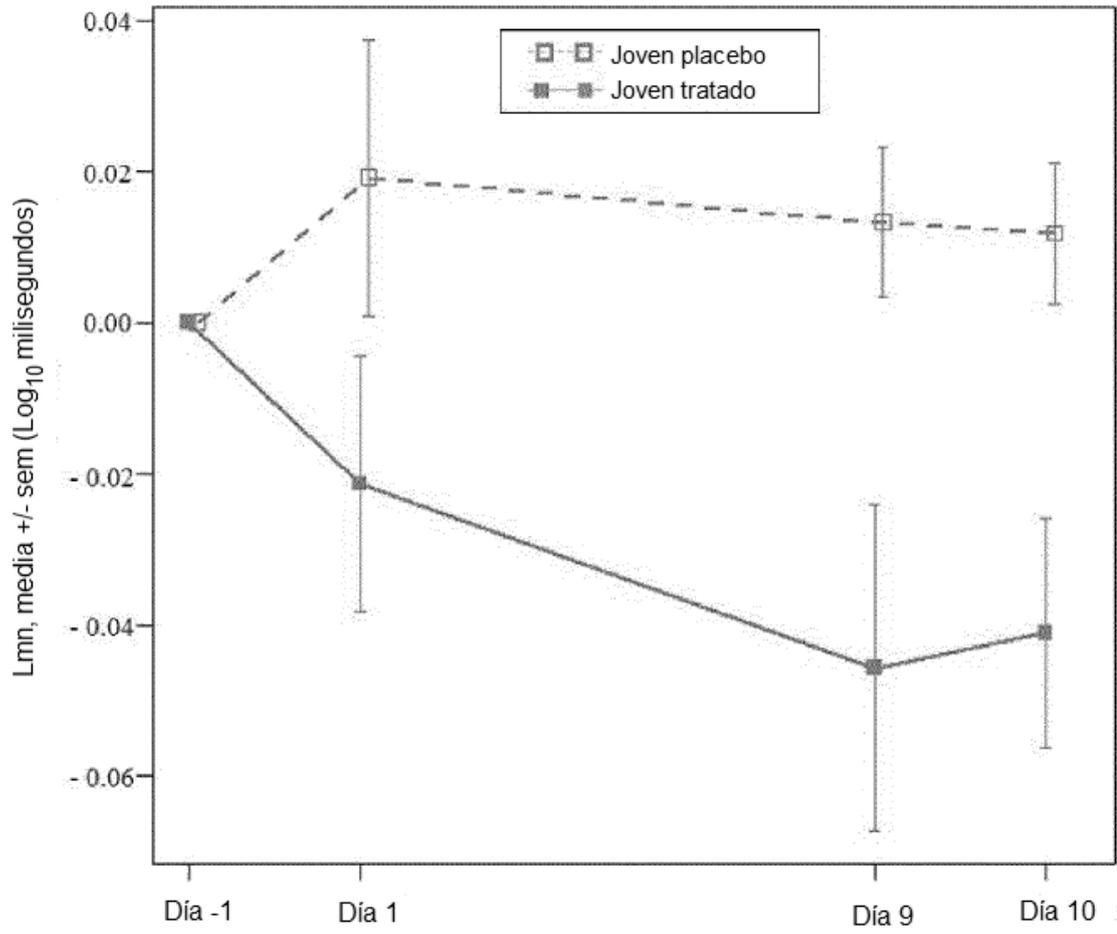


Figura 6

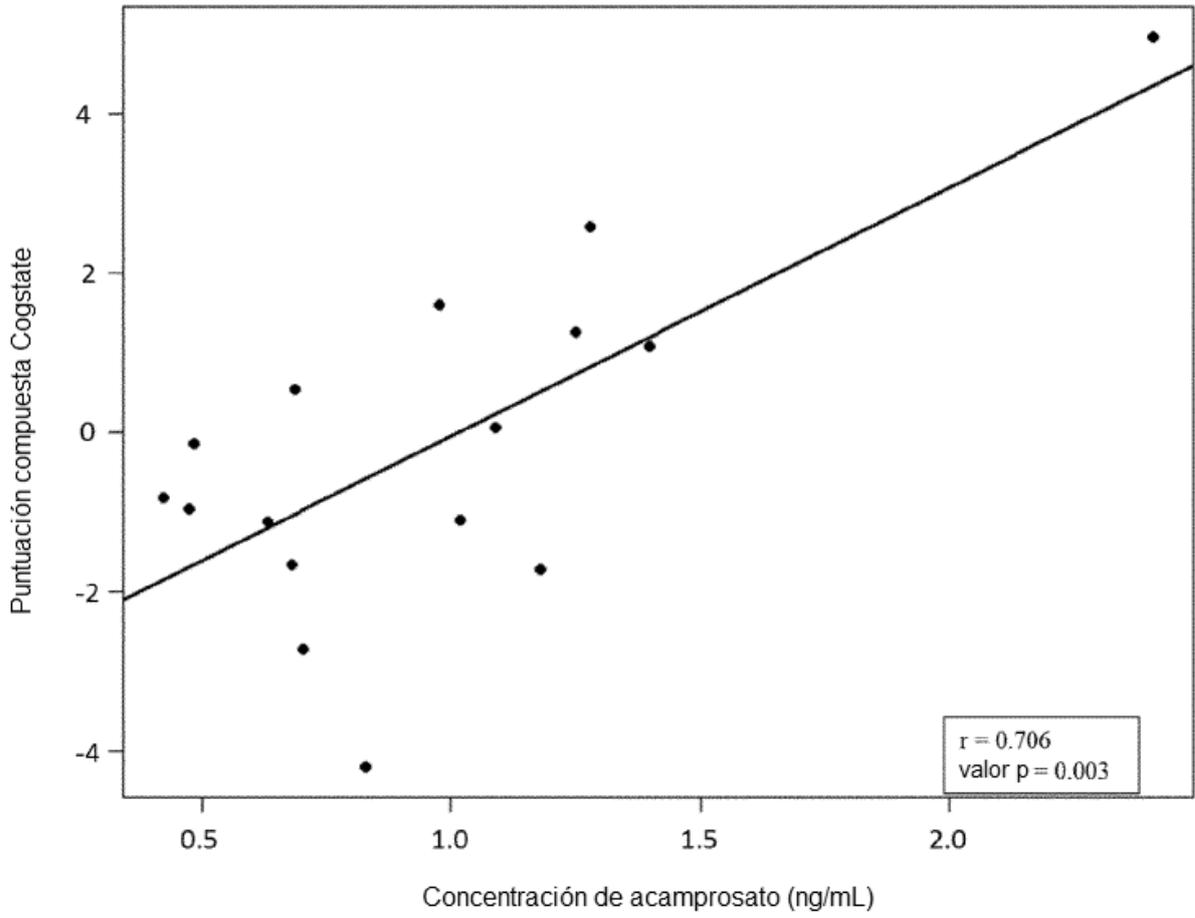


Figura 7

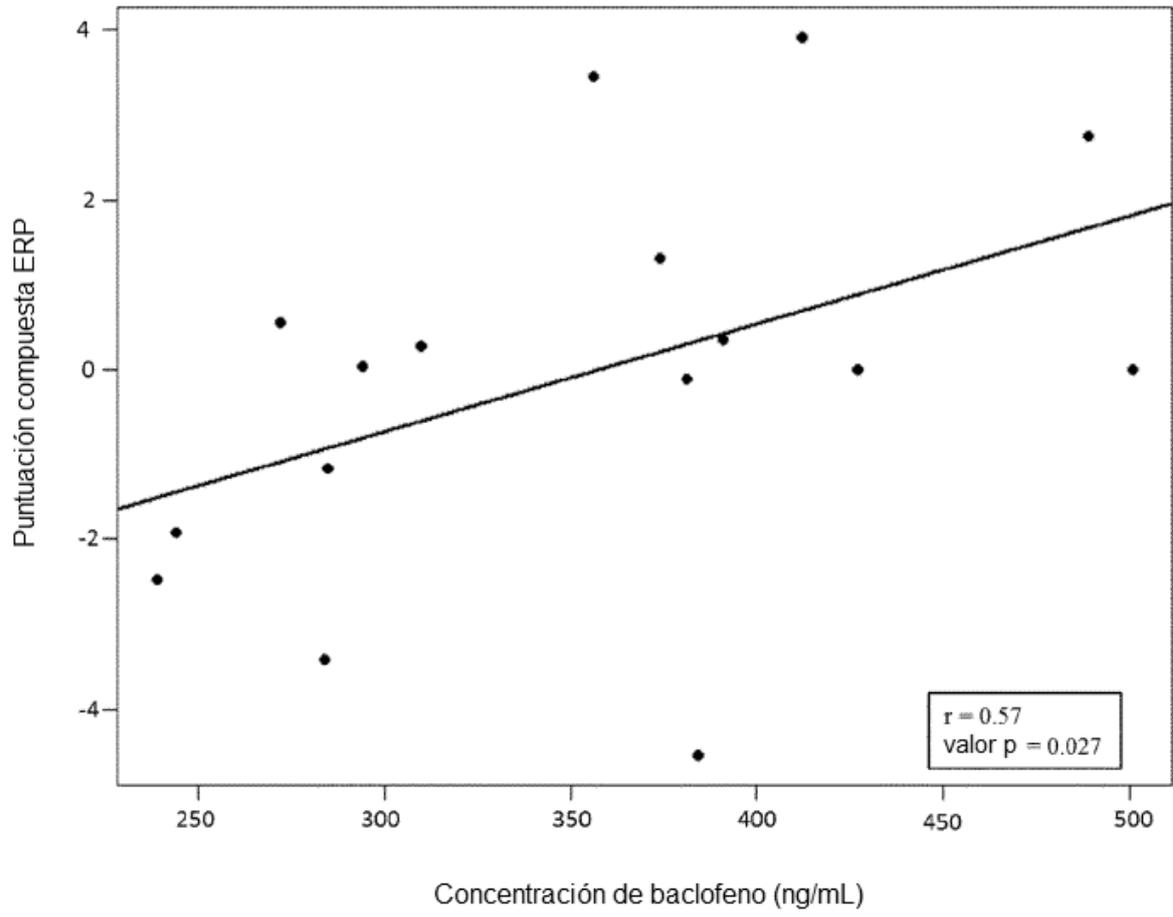


Figura 8

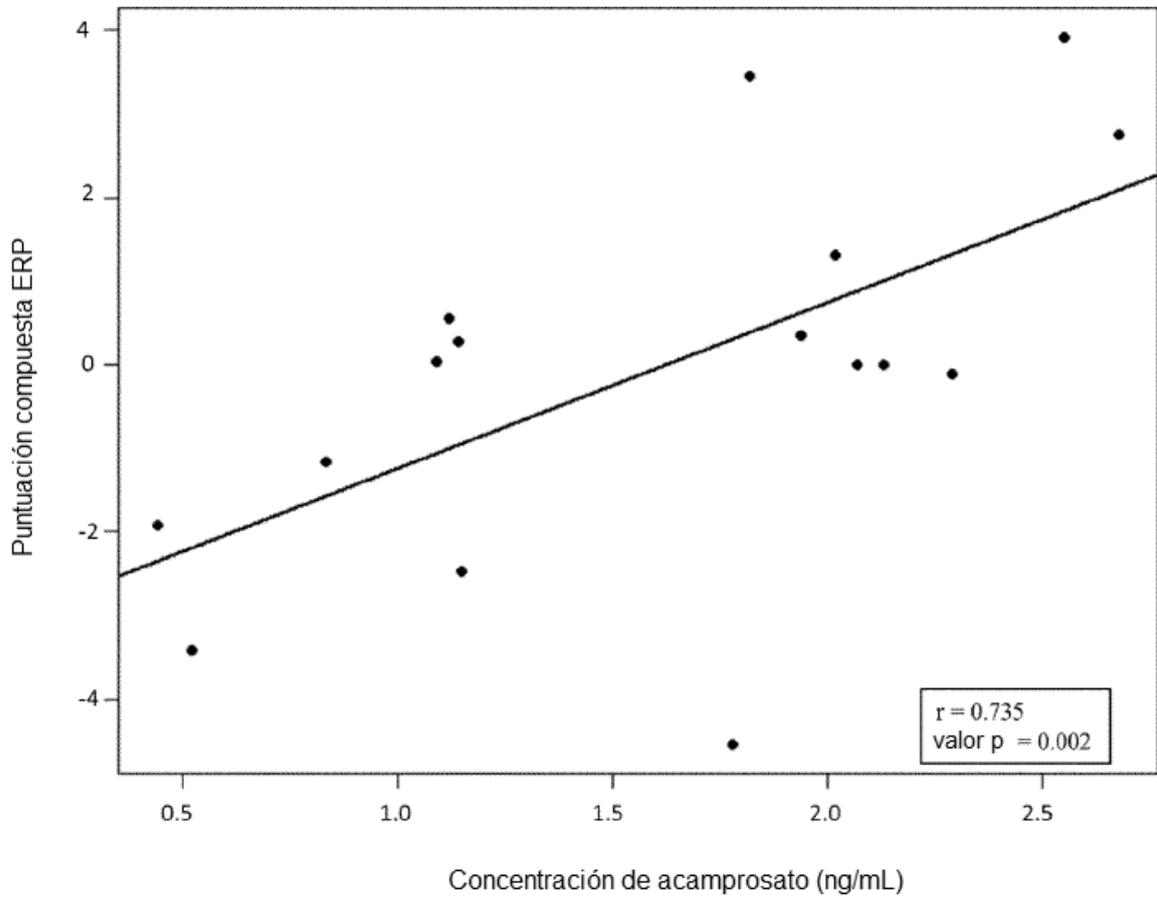


Figura 9

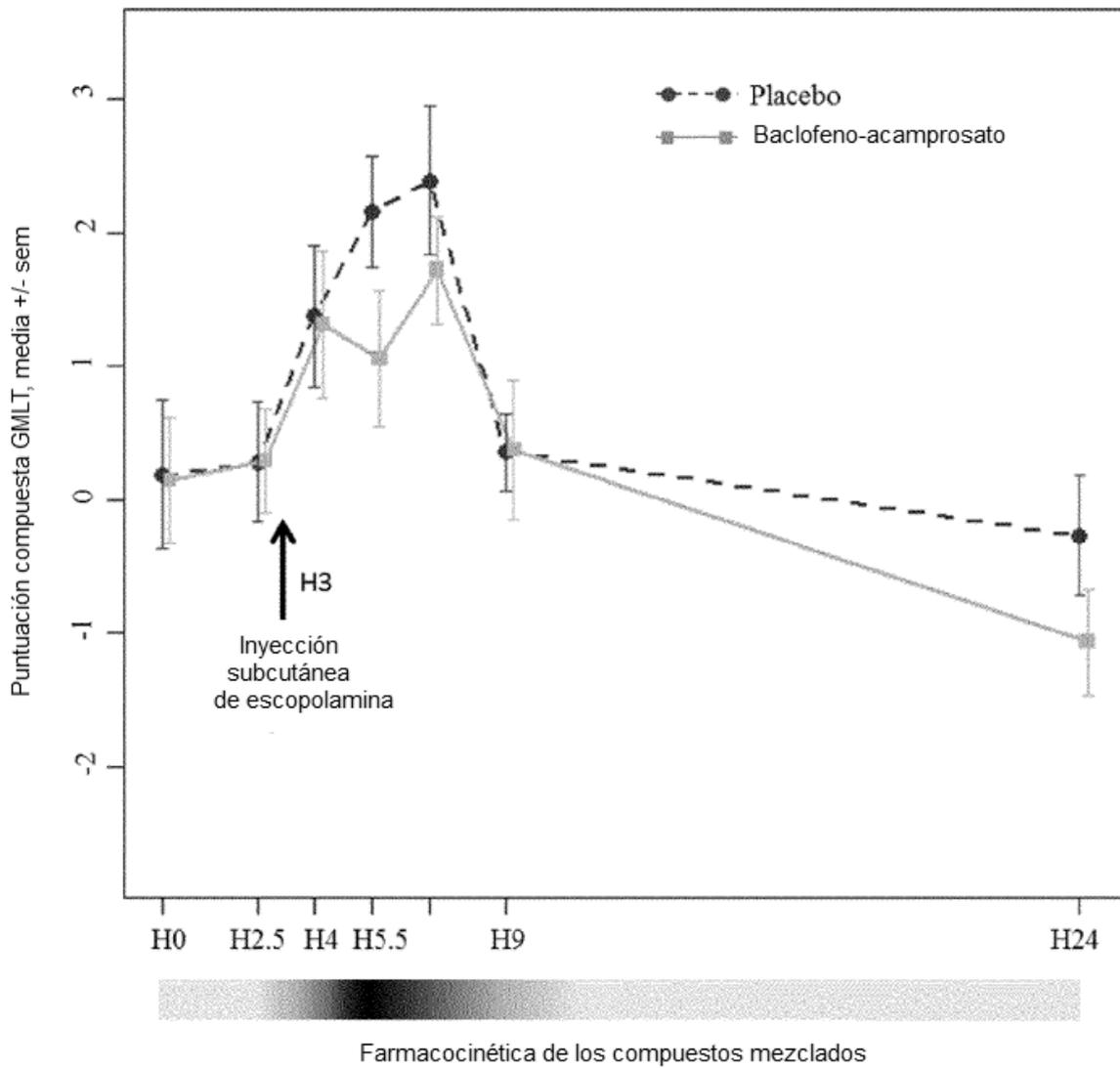


Figura 10