

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 480**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2010 PCT/US2010/002475**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11034568**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2010 E 10817543 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2478099**

54 Título: **Combinación para tratar demencia de tipo Alzheimer**

30 Prioridad:

18.09.2009 US 272382 P

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

06.03.2020

73 Titular/es:

**CHASE PHARMACEUTICALS CORPORATION
 (100.0%)
 5 Giralda Farms
 Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
 Bemerkungen) en el folleto original publicado por
 la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 746 480 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

Combinación para tratar demencia de tipo Alzheimer

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a potenciar la eficacia máxima y dosis máxima tolerada de un inhibidor de acetilcolinesterasa en un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer combinando dicho inhibidor de acetilcolinesterasa con el agente antiemético ondansetrón, para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChEI). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el agente antiemético ondansetrón en asociación con un inhibidor de acetilcolinesterasa para permitir aumentar y prolongar la eficacia y reducir la toxicidad de estos tratamientos colinomiméticos convencionales tales como tratamientos para demencia de tipo Alzheimer.

15 Definiciones

“AChEI”: Inhibidor(es) de acetilcolinesterasa.

20 “SNC”: Sistema nervioso central.

“SNP”: Sistema nervioso periférico.

“IR”: Liberación inmediata de principio activo a partir de una composición.

25 “ER”: Liberación prolongada (o liberación lenta) del principio activo a partir de una composición.

“No anticolinérgico” se refiere a medicamentos antieméticos que se consideran principalmente agentes anticolinérgicos; carecen totalmente de actividad anticolinérgica o tienen una capacidad extremadamente baja de evitar que la acetilcolina actúe en sus sitios de receptor colinérgico.

30 “DMT”: dosis máxima (o superior) tolerada, es decir la dosis más alta de un fármaco o tratamiento que no provoca efectos secundarios inaceptables. La dosis máxima tolerada se determina en ensayos clínicos sometiendo a prueba dosis crecientes en diferentes grupos de personas hasta que se encuentra la dosis más alta con efectos secundarios aceptables (diccionario farmacológico de NCI).

Antecedentes de la invención

40 La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Estudios de prevalencia indicaron que en el año 2000 había aproximadamente 25 millones de personas con enfermedad de Alzheimer en todo el mundo y se espera que esta cifra aumente hasta 114 millones en el año 2050 a menos que surja una terapia preventiva o neuroprotectora eficaz. La aparición se produce habitualmente en personas de más de 65 años de edad. Los signos clínicos incluyen una pérdida cognitiva progresiva y otras discapacidades del comportamiento neurológico asociadas junto con una capacidad decreciente de realizar las actividades de la vida diaria.

45 Se desconoce la causa básica de la enfermedad de Alzheimer esporádica, probablemente porque la enfermedad es heterogénea e implica cambios relacionados con la edad junto con una compleja interacción de factores de riesgo genéticos y del entorno. Las hipótesis actuales planteadas para explicar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer se centran en los supuestos efectos perjudiciales de las dos proteínas agregadas y con plegamiento erróneo, beta-amiloide extracelular y tau intracelular. Supuestamente, como consecuencia del proceso neurodegenerativo selectivo, disminuye la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Esta reducción interfiere sin duda con la transmisión sináptica normal en el cerebro. Por tanto, los fármacos que actúan para corregir la deficiencia de acetilcolina constituyen el pilar de la terapia actual.

50 Tal como se indicó anteriormente, se han notificado niveles reducidos de neurotransmisores incluyendo acetilcolina en demencia de tipo Alzheimer. En particular, se piensa que un déficit de transmisión mediada por acetilcolina contribuye a las anomalías cognitivas y algunas de las del comportamiento neurológico asociadas con este trastorno. Por consiguiente, se usan ampliamente en terapia fármacos que se sabe que aumentan la transmisión colinérgica en el SNC.

60 Los AChEI forman ahora parte de las normas asistenciales para pacientes que padecen una demencia de tipo Alzheimer y se usan ampliamente fuera de lo indicado en la etiqueta para diversos otros trastornos progresivos crónicos de la función cognitiva. Los AChEI tienen la potenciación de la neurotransmisión mediada por acetilcolina como mecanismo de acción general. Todos actúan en el SNC humano para aumentar y prolongar la disponibilidad de la acetilcolina inhibiendo su enzima degradante, acetilcolinesterasa. Se han aprobado cuatro AChEI por la FDA de los EE.UU. para el tratamiento de demencia de enfermedad de Alzheimer: tacrina, donepezilo [Aricept®],

rivastigmina [Exelon®] y galantamina [Razadyne®]. Los AChEI están disponibles en diversas formulaciones incluyendo formas de liberación inmediata tales como comprimidos, cápsulas y disoluciones, así como formas de disolución rápida y de liberación prolongada para administración oral, así como aquellas para administración parenteral (por ejemplo transdérmica).

5 Otros AChEI, en particular análogos de tacrina, tales como ipidacrina; fenserina y sus análogos; icopezilo; y zanapezilo, están en evaluación.

10 El aumento de la transmisión colinérgica en el SNC mediante los AChEI actualmente disponibles confiere un beneficio terapéutico para pacientes con demencia de tipo Alzheimer. La eficacia terapéutica puede medirse mediante el grado de mejora de la disfunción cognitiva y otras anomalías del comportamiento neurológico asociadas con este trastorno usando escalas normalizadas.

15 Sin embargo, desafortunadamente, ninguno de los medicamentos o agentes colinomiméticos actualmente disponibles ofrece más que un beneficio clínico moderado para algunos pacientes que padecen el trastorno de demencia anteriormente mencionado, aunque estas medicaciones se administren a sus dosis máximas seguras y toleradas. Este es el primer problema que limita el éxito de la terapia con AChEI actual de demencia de tipo Alzheimer.

20 Ensayos clínicos llevados a cabo cuidadosamente de donepezilo a una dosis de 5 a 10 mg al día (Rogers y otros, Neurology 1998, 50, 136-45; Winblad y otros, Neurology. 14 de agosto de 2001; 57 (3): 489-95), rivastigmina a dosis de 1 a 4 y de 6 a 12 mg al día (Rösler y otros, Brit. Med. J. 1999, 318, 633-38; Farlow y otros, Eur. Neurol., 2000, 44, 236-41) y galantamina a dosis que oscilaban entre 8 y 32 mg al día, habitualmente entre 16 y 24 mg al día (Raskind y otros, Neurology, 2000, 54, 2261-68; Tariot y otros, Neurology, 2000, 54, 2269-76) en pacientes con demencias de tipo Alzheimer demostraron beneficios pequeños, pero estadísticamente significativos, sobre las medidas cognitivas y globales relevantes para la demencia. Más recientemente, se administró rivastigmina como etiqueta abierta a pacientes con enfermedad de Parkinson (PD) a una dosis inicial de 1,5 mg dos veces al día y se aumentó la dosis tras 4 semanas hasta 3 mg dos veces al día, tras 8 semanas hasta 4,5 mg dos veces al día y tras 12 semanas hasta una dosis máxima de 6 mg dos veces al día intentando, entre las semanas 12 y 26 del ensayo, mantener la dosis de rivastigmina constante a la dosis máxima tolerada. Según los autores, rivastigmina puede mejorar las funciones cognitivas en pacientes con PD con demencia sin empeorar la función motora. (Giladi y otros, Acta Neurol Scand 2003, 108, 368-373).

35 Un segundo problema que limita el éxito de la terapia con AChEI actual de demencia de tipo Alzheimer es que, incluso a las cantidades recomendadas, todos estos fármacos producen reacciones adversas limitantes de la dosis. Estos efectos secundarios incluyen habitualmente, para los AChEI anteriormente mencionados tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso (Physicians Desk Reference 2008, Thomson PDR, Montvale, NJ).

40 Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia de rivastigmina son, por ejemplo, efectos gastrointestinales, especialmente náuseas. Aproximadamente la mitad de los pacientes que toman este fármaco en el intervalo de dosis oral terapéutica recomendado de 6-12 mg/día experimentan náuseas y aproximadamente un tercio vomitan al menos una vez. Los vómitos fueron intensos en el 2% de los pacientes tratados con rivastigmina y fueron leves o moderados en el 14%. El cinco por ciento de los pacientes interrumpieron la rivastigmina debido a los vómitos, en comparación con menos del 1% con placebo. Se notificó una pérdida del apetito por el 17% de los pacientes, y el peso disminuyó en el 25% durante la terapia con rivastigmina (con un promedio de 7 a 10 libras). Supuestamente, la anorexia, náuseas y vómitos inducidos por el fármaco contribuyen a la pérdida de peso observada. Estos efectos gastrointestinales desfavorables, así como otros que se producen con el tratamiento con AChEI, hacen que sea difícil aumentar la dosificación de rivastigmina por encima de 6 mg al día en la mayoría de los pacientes.

50 Los acontecimientos adversos reducen significativamente la seguridad y tolerabilidad de la terapia con AChEI. Los intentos por limitarlos en la práctica clínica se basan ahora en iniciar el tratamiento con una dosis baja y después aumentar lentamente a escala la dosis. No obstante, en la práctica clínica actual, la dosificación de AChEI está guiada principalmente por los efectos secundarios y no por los efectos terapéuticos, en contraposición a la mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas. La administración de dosis superiores a las dosis recomendadas tiende a aumentar la frecuencia e intensidad de estos efectos secundarios así como también introducir clases adicionales de reacciones adversas. Estas incluyen las encontradas generalmente con la administración de dosis altas de agentes colinomiméticos. A la vista de la frecuencia y posible intensidad de estos efectos adversos a dosis altas, en la práctica clínica rara vez se superan intencionadamente las dosis orales máximas recomendadas de AChEI.

65 Se notifica que los niveles de dosis máxima recomendada, pretendidos como dosis diarias máximas recomendadas, de estos fármacos sólo logran normalmente una inhibición de acetilcolinesterasa de aproximadamente el 45% en el SNC de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Brannan S y otros, ACNP 46th Annual Meeting, Program No. 4. Boca Raton FL, 10 de diciembre de 2007 - "Brannan 2007") y que la inhibición de la actividad de acetilcolinesterasa y la mejora cognitiva están significativamente correlacionadas (Giacobini y otros, J Neural Transm. julio de 2002; 109

(7-8): 1053-65) y que, habitualmente, debe lograrse un grado superior de bloqueo enzimático para obtener un efecto funcional máximo (Jann y otros, *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41 (10): 719-39 - "Jann 2002").

5 Por otro lado, duplicar la dosis de rivastigmina, lo cual se volvió clínicamente práctico cuando se sustituyó la administración de AChEI mediante comprimidos de liberación inmediata por parches cutáneos, que disminuyeron los efectos secundarios al mitigar los niveles en sangre pico, aumentó significativamente la cantidad de mejora cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer sin aumentar los efectos secundarios.

10 Dado que son limitantes de la dosis, estos efectos adversos también restringen la eficacia de la terapia con AChEI. Estudios en modelos de animales de la disfunción cognitiva humana indican una relación dosis-respuesta directa entre la cantidad de inhibición de acetilcolinesterasa y el grado de mejora cognitiva (Bennett BM y otros, *Neuropsychopharmacology.* marzo de 2007; 32 (3): 505-13). Se han extraído conclusiones similares con respecto a los efectos de AChEI sobre los síntomas cognitivos y del comportamiento en pacientes humanos con enfermedad de Alzheimer (Jann 2002; Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. *Int J Geriatr Psychiatry.* mayo de 2007; 22 (5): 456-67).

15 Se desconocen las causas precisas de los vómitos y síntomas gastrointestinales relacionados inducidos por la terapia con AChEI. Supuestamente, reflejan la hiperestimulación de receptor colinérgico que acompaña a la administración de AChEI. Los vómitos se coordinan en un centro ubicado en la base del cerebro. El centro de vómitos se comunica con la zona desencadenante quimiorreceptora cercana, cuya estimulación puede llevar a afecciones de molestias gastrointestinales tales como anorexia, náuseas y vómitos. La zona desencadenante quimiorreceptora, que contiene numerosos receptores de serotonina 5-HT3 y dopamina D2 así como aquellos para acetilcolina, opioides y sustancia P, se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica. Por tanto, los agentes antieméticos administrados de manera sistémica que actúan en estos sitios de receptor de transmisor o sitios relacionados pueden inhibir los vómitos aunque no puedan entrar en el SNC.

Técnica anterior

20 Se describió un beneficio de aliviar los efectos secundarios de un AChEI en un informe de cuatro pacientes en los que el tratamiento de enfermedad de Alzheimer con el AChEI tacrina se vio complicado por efectos secundarios gastrointestinales colinérgicos periféricos, especialmente calambres, náuseas, vómitos y diarrea (Faber y otros, *Am J Psychiatry* 156: 1, 1999, página 156 - "Faber 1999"). Estos acontecimientos adversos se mejoraron mediante el uso adjunto del agente anticolinérgico propantelina (Pro-Banthine®) a de 7,5 mg a 15 mg tomado cuatro veces al día. Basándose en estos resultados, los autores recomendaron el uso adjunto de propantelina en pacientes con efectos colinérgicos gastrointestinales desfavorables debidos a inhibidores de colinesterasa.

25 Se han publicado varios informes sobre los beneficios de estos efectos adversos GI con agentes antieméticos conocidos. Por ejemplo, (véase, por ejemplo, Jhee SS, *Clin Neuropharmacol.* marzo-abril de 2002; 25 (2): 122-3, "Centrally acting antiemetics mitigate nausea and vomiting in patients with Alzheimer's disease who receive rivastigmine"; y Scarzella L, *Funct Neurol.* abril-junio de 2007; 22 (2): 101-4).

30 Françoise Forette y otros: "A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon)", *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY, RAPID SCIENCE PUBLISHERS, GB,* enero de 1999 (01-01-1999), da a conocer agentes antieméticos domperidona o metoclopramida, que permiten un aumento de la "dosis máxima tolerada" de rivastigmina al prevenir efectos adversos relacionados con rivastigmina.

35 No obstante, la aplicación anteriormente mencionada del concepto general para mejorar el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer sólo proporciona un beneficio limitado para pacientes que padecen este trastorno. Aunque posiblemente reduce los efectos secundarios, emplear simplemente el uso concomitante de agentes antieméticos tales como propantelina y domperidona y otros no logra alcanzar el potencial terapéutico completo de este enfoque de acetilcolinesterasa para el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer. Hay varios problemas principales con respecto al agente anticolinérgico seleccionado para su uso por Faber y otros: (1) la duración de acción del agente antiemético era demasiado corta para el uso práctico actual en pacientes con demencia con alto incumplimiento; y (2) ninguno de estos informes da a conocer o sugiere que, reduciendo los acontecimientos adversos, especialmente gastrointestinales, pueda ser posible aumentar la dosis de AChEI y por tanto mejorar la eficacia.

40 Estos artículos tampoco mencionan ni sugieren usar un agente antiemético principalmente para aumentar la dosis de AChEI más allá de los niveles de dosis máxima recomendada y por tanto mejorar la eficacia antidemencia.

45 En resumen, la bibliografía ni da a conocer ni sugiere aprovechar la mitigación de efectos secundarios descubierta por Faber 1999, lograda con propantelina, o las mitigaciones de efectos secundarios de náuseas/vómitos logradas con agentes antieméticos, para mejorar la magnitud y/o duración de la respuesta terapéutica, de lo contrario marginal, frente a un AChEI, permitiendo aumentar las dosis de dicho AChEI más allá de los niveles de dosis máxima recomendada y mejorando simultáneamente la función de comportamiento neurológico y la calidad de vida. Hasta ahora no se ha realizado ningún intento en este sentido.

Sumario de la invención

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios previamente publicados, anteriormente citados, en modelos de animales de la función cognitiva humana que indican una relación dosis-respuesta entre la cantidad de AChEI y el grado de mejora cognitiva logrado en el intervalo de dosis clínicamente relevante, se ha supuesto que si pueden reducirse o eliminarse los efectos secundarios limitantes de la dosis de los AChEI, entonces la administración de dosis superiores puede proporcionar un aumento muy necesario del tamaño del efecto terapéutico y prolongar la duración de la acción farmacológica, mientras que al mismo tiempo no hay ningún efecto perjudicial significativo sobre la seguridad o tolerabilidad.

El enfoque terapéutico según la presente invención va en contra del enfoque enseñado por la técnica anterior, en el sentido de que proporciona un aumento del efecto terapéutico del AChEI (es decir, aumento de la eficacia) contrarrestando globalmente de manera simultánea sus efectos secundarios en contraposición a combatir sus efectos secundarios sin reducir de manera apreciable la actividad central de los AChEI, pero sin aumentar su eficacia tal como se enseña por la técnica anterior en su conjunto.

Por tanto, se ha encontrado que realmente es posible maximizar los efectos de un AChEI en la mejora de los síntomas de demencia de tipo Alzheimer en un paciente que padece dichos síntomas administrando a dicho paciente dicho AChEI en combinación con el agente antiemético no anticolinérgico ondansetrón. En particular, según la presente invención, dicho agente antiemético no anticolinérgico, en combinación con un AChEI, reduce, incluyendo hasta el grado de eliminar, los efectos secundarios limitantes de la dosis de dicho AChEI, permitiendo por tanto un aumento notable de las dosis terapéuticas del AChEI, en particular de los niveles de dosis máxima recomendada de AChEI, y un aumento consecuente de su efecto terapéutico.

También se ha encontrado sorprendentemente que, mediante un tratamiento combinado con agente antiemético/AChEI, se logra la maximización de la eficacia colinomimética con niveles de dosis de AChEI superiores a los máximos recomendados o máximos tolerados actualmente y con dosis de agente antiemético iguales o incluso inferiores a las actualmente usadas para prevenir vómitos.

Finalmente, se ha encontrado que composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacológicamente activa de un AChEI y una cantidad farmacológicamente activa de dicho agente antiemético no anticolinérgico, en mezcla con portadores farmacéuticos, mejoran los síntomas de demencia de tipo Alzheimer en pacientes que padecen dichos síntomas, incluso en el caso de pacientes que se han retirado de, o que ya no responden a, la terapia con AChEI debido a los efectos secundarios intensos, garantizando por tanto no sólo una mejora de la calidad de vida de los pacientes, sino también una mejora objetiva y anteriormente no alcanzada de sus síntomas.

Descripción detallada

La presente invención aumenta la eficacia de terapias colinérgicas convencionales para demencia de tipo Alzheimer mitigando los acontecimientos adversos comunes de tratamientos colinomiméticos de dicha demencia de tipo Alzheimer que surgen como resultado de la estimulación concomitante de receptores colinérgicos que median la emesis y síntomas relacionados con emesis en el centro de vómitos central y la zona desencadenante quimiorreceptora así como en sitios periféricos. Los fármacos antieméticos no anticolinérgicos que actúan para inhibir los efectos secundarios de náuseas/vómitos resultantes del agente colinomimético, es decir ondansetrón, tienen la posibilidad de reducir los efectos adversos, de tal manera que pueden administrarse dosis de agente colinomimético superiores conduciendo a una eficacia antidemencia superior y más prolongada. Combinando un agente colinomimético de liberación prolongada con un agente antiemético no anticolinérgico que tiene una duración ventajosa de acción farmacológica, en una única forma de dosificación, también se logran los beneficios para pacientes con una duración de acción incluso mayor.

Por tanto, un objeto de la presente invención es ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChEI) para el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer, caracterizado porque dicho AChEI se selecciona del grupo que consiste en tacrina, a una dosis diaria de desde 240 hasta 480 mg; donepezilo, como clorhidrato, a una dosis diaria de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina, como hidrogenotartrato, a una dosis diaria de desde 18 mg hasta 36 mg; galantamina, como bromhidrato, a una dosis diaria de desde 36 mg hasta 72 mg; huperzina A, a una dosis diaria de desde 0,2 mg hasta 0,8 mg, en una composición de liberación inmediata (IR).

La eficacia de ondansetrón en mejorar los síntomas de demencia de tipo Alzheimer se debe al hecho de que dichos agentes antieméticos permiten el aumento de las dosis terapéuticas de los AChEI anteriores hasta un factor de 4. Por tanto, en el tratamiento combinado con ondansetrón/AChEI de demencias de tipo Alzheimer según la presente invención, el efecto terapéutico de los AChEI anteriores se aumenta administrando dicho AChEI a un nivel de dosis que es superior a la dosis máxima tolerada o el nivel de dosis máxima recomendada de dicho AChEI cuando se administra solo, superior hasta un factor de 4 a la dosis terapéutica de dicho AChEI y, en particular, desde 1,5 hasta 3 veces superior a la dosis diaria de AChEI actualmente recomendada en el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer.

Más particularmente, la presente invención se refiere a aumentar el efecto terapéutico de los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) anteriores en un paciente que padece una demencia de tipo Alzheimer, que comprende administrar a dicho paciente dicho AChEI a un nivel de dosis superior al nivel de dosis máxima recomendada, en combinación con un compuesto que reduce, incluyendo hasta el grado de eliminar, efectos secundarios limitantes de la dosis de dicho nivel de dosis de AChEI, siendo dicho compuesto un agente antiemético no anticolinérgico.

La presente invención da a conocer además el agente antiemético no anticolinérgico ondansetrón para su uso para el tratamiento de un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer, en combinación con los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) anteriores, administrándose dicho AChEI a dicho paciente a un nivel de dosis que es superior al nivel de dosis máxima tolerada o de dosis máxima recomendada de AChEI.

La invención también da a conocer el agente antiemético no anticolinérgico ondansetrón para su uso para el tratamiento de pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer, en combinación con los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) anteriores, administrándose dicho AChEI a dicho paciente a un nivel de dosis que es desde 1,5 hasta 3 veces superior a la dosis recomendada de dicho AChEI.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica para inducir una inhibición de acetilcolinesterasa superior en el SNC de un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer, tomando dicho paciente una dosis de los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) anteriores superior a la dosis máxima tolerada que puede alcanzarse cuando se administran solos, que comprende, como principio activo, un agente antiemético no anticolinérgico.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el agente antiemético no anticolinérgico ondansetrón, para aumentar el nivel de dosis máxima recomendada del inhibidor de acetilcolinesterasa (AChEI) anterior, administrándose dicho AChEI de manera simultánea o secuencial con dicha composición a un paciente que padece demencia de tipo Alzheimer.

tal como se expuso anteriormente, según la invención, un aumento notable de este tipo de la dosis máxima tolerada o del nivel de dosis máxima recomendada, que induce una mejora igual de notable de los estados de pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer, se logra sin efectos adversos concomitantes apreciables.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los objetos que no quedan abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Los AChEI

Dichos AChEI son los actualmente usados o sometidos a prueba para esta indicación, tales como 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina (tacrina); (\pm)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona (donepezilo) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el clorhidrato, N-etil-N-metil-carbamato de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenilo (rivastigmina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el hidrogeno-(2R,3R)-tartrato, 4aS,6R,8aS-3-metoxi-11-metil-4a,5,9,10,11,12-hexahidroxi-6Hbenzofuro[3a,3,2-e,f]benzazepin-6-ol (galantamina) y sus sales farmacéuticamente aceptables; y (1R,9S,13E)-1-amino-13-etiliden-11-metil-6-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,10-trien-5-ona (huperzina A)

Clorhidrato de donepezilo, hidrógeno-(2R,3R)-tartrato de rivastigmina y bromhidrato de galantamina son los AChEI más usados, siendo huperzina A también un AChEI ventajoso, para mejorar la demencia de tipo Alzheimer.

Según la presente invención, dicho AChEI se administra a una dosis diaria que es superior al nivel de dosis máxima recomendada o dosis máxima tolerada del mismo AChEI cuando se administra solo, en particular a una dosis hasta 4 veces superior a la dosis terapéutica actual, preferiblemente a una dosis diaria desde 1,5 hasta 3 veces superior a las dosis máximas recomendadas de AChEI actualmente usadas en el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer.

La evaluación clínica

El hecho de que ondansetrón permite el aumento de las dosis terapéuticas máximas toleradas de los AChEI anteriores resulta de un estudio farmacocinético y farmacodinámico de tolerabilidad, de seguridad controlada, aleatorizado, de dicho agente AChEI solo, tal como donepezilo, rivastigmina o galantamina, y con ondansetrón, en voluntarios normales.

El protocolo es el de un estudio de fase 1 de dosis convencionales ascendentes de rivastigmina sola (como AChEI representativo), y con dosis convencionales ascendentes de ondansetrón en voluntarios normales, para determinar la diferencia entre la dosis máxima tolerada de rivastigmina como monoterapia y la dosis máxima tolerada de rivastigmina administrada conjuntamente con ondansetrón como criterio de valoración principal, siendo los secundarios el perfil de acontecimientos adversos y los niveles en plasma de fármaco.

Se usan formas de dosificación orales aprobadas convencionales tanto de hidrogeno-(2R,3R)-tartrato de rivastigmina (denominado simplemente rivastigmina en el estudio) como de monoclorhidrato de ondansetrón

dihidratado (denominado simplemente ondansetrón en el estudio). El objetivo: determinar la dosis máxima tolerada (DMT), seguridad y tolerabilidad así como el perfil farmacocinético y farmacodinámico de rivastigmina cuando se administra sola a dosis orales diarias que oscilan entre 3 mg y 12 mg y junto con ondansetrón a dosis orales diarias de hasta 24 mg. DMT, para los fines de este protocolo, se define como la dosis de rivastigmina justo anterior a la que produjo vómitos francos, o arcadas intolerables, o que se considera médicamente inapropiada para su nueva administración por el investigador principal del estudio. La capacidad de cualquier voluntario para retirarse de este estudio o rechazar cualquier medicamento o procedimiento se reitera de manera continua.

Los voluntarios son hombres y mujeres, que se considera que tienen buena salud general, de 18 a 80 años de edad inclusive. No se permiten medicamentos concomitantes.

El estudio será un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos cruzado, de intervalo de dosis, no terapéutico, realizado con voluntarios en un único centro. Los voluntarios se evalúan en condiciones ciegas tras la aleatorización o bien a grupo A o bien a grupo B.

Durante todo el estudio, se administrarán dosis orales de rivastigmina o placebo de rivastigmina y ondansetrón o placebo de ondansetrón simultáneamente una vez al día aproximadamente a las 8 AM durante hasta 10 días. Todos los sujetos se mantendrán en ayunas durante las 8 horas previas (de manera nominal, a medianoche) y hasta 4 horas tras la administración de fármaco (de manera nominal, a mediodía). Las dosis diarias de rivastigmina comienzan a 3 mg y oscilan hasta 12 mg en incrementos de 3 mg según se considere médicamente apropiado. LA dosificación diaria continúa hasta que un sujeto vomita, muestra evidencias de arcadas intolerables, rechaza medicamentos de estudio adicionales, o el investigador principal termina la dosificación adicional por motivos médicos. Las dosis diarias de ondansetrón son de 24 mg, administradas una vez al día al mismo tiempo que rivastigmina. En el caso de intolerancia a ondansetrón, en opinión del investigador principal, puede reducirse la dosis diaria de ondansetrón hasta, y mantenerse a, 12 mg.

Los voluntarios que se aleatoricen al grupo A reciben dosis diarias individuales de rivastigmina comenzando a 3 mg al día y ascendiendo en incrementos de 3 mg cada día del estudio, según se tolere, hasta un máximo de 12 mg al día. Una vez determinada la DMT (tal como se definió anteriormente) para rivastigmina como monoterapia, comienza la administración simultánea de ondansetrón a una dosis de 24 mg al día y continúa cada día del estudio a esta dosis. Un día tras la introducción de ondansetrón, se reanuda la administración de rivastigmina a la DMT anteriormente determinada y aumenta cada día del estudio en incrementos de 3 mg, según se tolere, hasta un máximo de 12 mg al día. El estudio termina para cada voluntario una vez que han alcanzado su DMT para rivastigmina cuando se administra en combinación con ondansetrón.

Los voluntarios que se aleatoricen al grupo B reciben en primer lugar ondansetrón administrado una vez al día a 12 mg y después se aumenta en el segundo día del estudio hasta, y se mantiene a, 24 mg una vez al día, según se tolere. Después se introducen dosis diarias de rivastigmina administrada simultáneamente, comenzando a 3 mg y aumentando en incrementos de 3 mg cada día del estudio según se tolere hasta la DMT de cada sujetos o 12 mg, lo que se produzca primero.

Durante cada día del estudio todos los sujetos reciben un número constante de cápsulas de rivastigmina o placebo de rivastigmina y comprimidos de ondansetrón o placebo de ondansetrón de aspecto similar una vez al día. Ni los sujetos del estudio ni el personal del centro reciben ninguna información referente al tipo de fármaco o la cantidad administrada en cualquier momento durante el estudio. Los fármacos se administran y el cumplimiento se garantiza por un asistente según órdenes de un investigador médicamente cualificado. Ninguno de ellos se comunicará con los sujetos del estudio ni con quienes tengan contacto con esos sujetos.

La dosificación de fármaco se realizará según el calendario de dosificación adjunto según se considere médicamente apropiado por el investigador principal. Se usarán formas de dosificación orales aprobadas convencionales tanto de rivastigmina como de ondansetrón. Los comprimidos (o cápsulas) de placebo tendrán un aspecto similar a los comprimidos (o cápsulas) de fármaco activo. Todos los fármacos se administrarán por vía oral, una vez al día por la mañana aproximadamente a las 08:00 horas. En los días del estudio, los sujetos se mantendrán en ayunas desde las 00:00 horas (medianoche) hasta al menos 4 horas tras la administración de fármaco (aproximadamente las 12:00 horas).

La seguridad y tolerabilidad se evalúan antes, durante y después de la administración de fármaco de estudio por medio de informes de los sujetos así como observaciones y mediciones del personal médico. Se realizan procedimientos médicos incluyendo exploración física e historial clínico, signos vitales y pruebas de laboratorio en la selección, y en una visita de seguimiento aproximadamente 7 días tras la última administración de fármaco. Adicionalmente se realizan algunos procedimientos médicos cada día del estudio.

Durante cada día del estudio, todos los sujetos permanecen en observación continua desde justo antes de la administración de fármaco hasta 4 horas tras la administración de fármaco, o hasta que todas las anomalías relacionadas con el estudio médicamente significativas han disminuido. Las siguientes pruebas se realizan durante cada día del estudio: revisión de sistemas (centrándose en efectos adversos conocidos de los fármacos usados), y

signos vitales (tensión arterial sistólica y diastólica sentado y frecuencia de pulso radial), justo antes de la dosificación de fármaco y 2 horas después de la misma o hasta que cualquier anomalía ha disminuido. Se obtiene un ECG de 12 derivaciones en el ingreso y de nuevo 2 horas tras la administración de DMT de rivastigmina. Las pruebas de laboratorio incluyen análisis de orina y evaluaciones rutinarias de muestras de sangre venosa (incluyendo glucemia en ayunas, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina) en el primer y último días del estudio.

Se monitorizan los siguientes acontecimientos adversos:

(a) Anorexia o náuseas, clasificadas diariamente por un observador ciego durante el periodo de dosis máxima (de 1 a 2 horas tras la administración de fármaco oral) según respuestas de sujetos del estudio durante el periodo de dosis máxima (de 1 a 2 horas tras la administración de fármaco) en una escala numérica de 0 (ausente) a 5 (muy intensa).

(b) Arcadas, clasificadas diariamente o bien como ausentes o bien como presentes durante el periodo de dosis máxima tal como se presencia por un observador ciego;

(c) Vómitos, clasificados diariamente o bien como ausentes o bien como presentes durante el periodo de dosis máxima tal como se presencia por un observador ciego; y

(d) Otros, clasificados una vez al día o bien como ausentes o bien como presentes por un observador ciego según respuestas de sujetos del estudio: diarrea, dolor abdominal, tos u otra dificultad respiratoria, dolor torácico, palpitaciones, disuria u otra alteración urinaria, visión borrosa, ligero mareo, síncope, somnolencia, agitación, confusión.

Para las mediciones farmacocinéticas, se extraen muestras de sangre venosa tres veces de cada sujeto: (1) en el nivel inicial justo antes de la primera dosis de rivastigmina, (2) a la dosis máxima de rivastigmina 75 minutos tras la administración de DMT y (3) a las 4 horas tras la administración de DMT de rivastigmina. Se centrifugan todas las muestras y después se separa el suero y se congela para un ensayo posterior.

El análisis de la medida de desenlace principal se realiza tanto en sujetos que completan el estudio como en la población de intención de tratar (ITT). La población de ITT incluirá todos los sujetos aleatorizados que hayan recibido cada una de las evaluaciones de nivel inicial y al menos una evaluación tras la aleatorización.

La diferencia en la DMT de rivastigmina cuando se administra sola y junto con ondansetrón se analiza usando datos estadísticos descriptivos tanto dentro de sujetos como entre sujetos asignados a cada uno de los dos grupos de orden de tratamiento.

Se analizan parámetros de seguridad para comparar diferencias entre la monoterapia con rivastigmina y los grupos de tratamiento de rivastigmina más ondansetrón. Estos parámetros incluyen acontecimientos adversos que surgen con el tratamiento, signos vitales, determinaciones de laboratorio de rutina y mediciones de ECG.

Las composiciones que contienen ondansetrón

Para el uso previsto, se formula ondansetrón en composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo de las mismas, dicho agente antiemético no anticolinérgico en mezcla con un portador farmacéutico.

Dicha composición puede formularse con dicho portador farmacéutico en formas unitarias de IR o ER para administración oral o en formas unitarias para administración parenteral, es decir intramuscular, intravenosa, rectal o transdérmica.

Ondansetrón está presente en una cantidad que reduce los efectos adversos gastrointestinales mediados de manera periférica que se provocarán por la administración de una dosis de dicho AChEI suficiente como para aliviar de manera máxima demencia asociada con la enfermedad y otros síntomas de comportamiento neurológico, más allá de los límites alcanzados hasta ahora.

Las composiciones preparadas usando ondansetrón permiten la maximización de la eficacia colinomimética con dichas dosis de AChEI superiores a las máximas toleradas actualmente, en particular mediante administración de desde 1,5 hasta tres veces la dosis diaria recomendada de dicho AChEI, a pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer sin síntomas clínicamente significativos de molestia gastrointestinal, particularmente anorexia, náuseas o vómitos, mejorando por tanto significativamente los síntomas de demencia.

Las composiciones se formulan preferiblemente en forma de dosificaciones unitarias para administración oral o parenteral, en particular transdérmica, en las que el principio activo antiemético no anticolinérgico se mezcla con un portador farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas preparadas usando el ondansetrón según la presente invención están indicadas

en el tratamiento de los síntomas de demencia de tipo Alzheimer con el fin de mejorar hasta un mayor grado dichos síntomas permitiendo también un aumento de las dosis actualmente usadas y también de las máximas toleradas de dicho AChEI, administrado de manera simultánea o secuencial con el mismo, sin los efectos secundarios que impedirían dicho aumento de dichas dosis terapéuticas.

5

Las combinaciones de dosis fija

Según una realización ventajosa, las composiciones farmacéuticas preparadas usando el ondansetrón según la presente invención están presentes en formas unitarias que también contienen otros principios activos, en particular dicho AChEI que actúa como agente colinérgico en el SNC para mejorar los síntomas de demencia de tipo Alzheimer, en una cantidad suficiente para aliviar de manera máxima síntomas de comportamiento neurológico asociados con la enfermedad, con un mínimo de efectos adversos asociados con el tratamiento.

10

Por tanto, otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma unitaria farmacéutica que comprende

15

(a) ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un AChEI seleccionado del grupo que consiste en tacrina, sales farmacéuticamente aceptables de tacrina, donepezilo, sales farmacéuticamente aceptables de donepezilo, rivastigmina, sales farmacéuticamente aceptables de rivastigmina, galantamina, sales farmacéuticamente aceptables de galantamina, y huperzina A; en mezcla con un portador farmacéutico;

20

seleccionándose dicho componente AChEI (b) de tacrina, en una cantidad de desde 60 mg hasta 120 mg; huperzina A, en una cantidad de desde 200 μ g hasta 400 μ g; donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad (en donepezilo) de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad (en rivastigmina) de desde 9 mg hasta 18 mg; y galantamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad (en galantamina) de desde 16 mg hasta 36 mg, en la que dicho ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está en una cantidad (en ondansetrón) de desde 2 mg hasta 24 mg. Por ejemplo, ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular su clorhidrato dihidratado, está presente en una cantidad (en ondansetrón) de desde 2 mg hasta 16 mg por unidad de dosificación en una forma unitaria de IR o en una cantidad de desde 3 mg hasta 24 mg, preferiblemente desde 8 mg hasta 24 mg, en una forma unitaria de ER.

25

30

Entre los componentes (b) preferidos, rivastigmina (como hidrogenotartato de la misma), está presente en una forma de ER como parche que libera desde 10 mg/24 horas hasta 24 mg/24 horas, preferiblemente de 15 mg/24 horas a 24 mg/24 horas; y galantamina (como bromhidrato de la misma), está presente en una forma unitaria oral de ER en una cantidad de desde 24 mg hasta 72 mg, preferiblemente desde 48 mg hasta 72 mg por unidad de dosificación.

35

Ventajosamente, dicho AChEI puede administrarse en un nivel de dosis que es superior a la dosis máxima tolerada o dosis diaria máxima recomendada del mismo AChEI cuando se administra solo y preferiblemente será desde 1,5 hasta 3 veces superior a las dosis actualmente en el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer.

40

Las formulaciones

45

La forma unitaria de la presente invención puede ser un comprimido, una cápsula, un volumen previamente medido de una disolución o suspensión líquida para administración oral o un parche para aplicación transdérmica. En dicha forma unitaria el agente antiemético y el AChEI pueden estar mezclados entre sí o separados según tecnologías conocidas en mezcla con un portador farmacéutico en una composición farmacéutica.

50

El componente (a) y el componente (b) se formulan con portadores farmacéuticos convencionales en formulaciones conocidas para su uso oral en las que dichos componentes están mezclados entre sí o separados, por ejemplo en dos comprimidos introducidos en una cápsula o en una cápsula de dos compartimentos o en un comprimido de múltiples capas (de dos capas) en el que los dos componentes están ambos en forma de IR o de ER o uno de los dos componentes está en forma de IR y el otro está en forma de ER, según tecnologías conocidas.

55

Los vehículos y portadores farmacéuticos son los usados habitualmente para la preparación de composiciones para administración oral, bucal y parenteral, en particular transdérmica. Las formas unitarias apropiadas comprenden las formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blanda o dura, polvos o granulados en sobres y disoluciones o suspensiones orales medidas de manera adecuada así como parches para administración transdérmica.

60

El componente (a) y el componente (b) también pueden estar presentes en forma de uno de sus complejos con una ciclodextrina, por ejemplo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o metil- β -ciclodextrina.

65

El componente (a) y el componente (b) también pueden formularse en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o más portadores o aditivos.

5 Para administración oral, el componente (a) y el componente (b), juntos o por separado, se formulan mezclando el principio activo con portadores farmacéuticamente aceptables convencionales que permiten formular dichos principios activos en comprimidos, grageas, comprimidos disgregantes por vía oral, cápsulas, disoluciones o suspensiones líquidas, jarabes y similares.

10 Los portadores para comprimidos de IR incluyen, por ejemplo, almidones, celulosa y derivados de la misma; lubricantes tales como talco, ácido esteárico o estearato de magnesio; diluyentes tales como talco, celulosa en polvo, lactosa, almidones tales como almidón de maíz o grano, manitol, sorbitol; agentes disgregantes tales como celulosa microcristalina o crospovidona; lubricantes tales como polietilenglicol o estearato de magnesio; ligandos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ácido algínico, alginatos; edulcorantes, tales como sacarosa, dextrosa, manitol, sacarina; o agentes aromatizantes tales como aceites naturales o sintéticos.

15 Los portadores para comprimidos disgregantes por vía oral incluyen por ejemplo agentes lubricantes, agregantes, edulcorantes, aromatizantes o disgregantes así como agentes que mejoran la absorción por la mucosa bucal de los componentes (a) y (b) tales como sorbitol, manitol, lactosa y celulosa.

20 Los portadores para suspensiones o disoluciones líquidas, normalmente acuosas, incluyen por ejemplo antioxidantes, tales como metabisulfito de sodio o sulfito de sodio, agentes espesantes, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona, conservantes tales como metilparabeno, etilparabeno, etilendiaminotetracetato de sodio, benzoato de sodio o una sal alcalina de ácido sórbico, así como agentes aromatizantes y edulcorantes.

25 Los edulcorantes contenidos en los comprimidos disgregantes por vía oral y las suspensiones o disoluciones líquidas pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como sacarosa, dextrosa, xilitol, manitol o sorbitol, o un producto sintético tal como sacarina sódica o aspartamo.

30 Los agentes aromatizantes son aromas y sabores farmacéuticamente aceptables de aceites sintéticos y naturales, extrayéndose estos últimos de plantas, hojas, flores, frutos y sus combinaciones, tales como hojas de canela, menta, anís y limón, almendra amarga, frutos cítricos, en particular naranja y/o limón, tilo y aceites de pomelo. También pueden usarse ventajosamente aroma de chocolate, vainilla o eucalipto y esencias de frutos, en particular manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, limón y uvas.

35 La composición según la presente invención puede estar en forma de una cápsula que contiene dos comprimidos tal como se describió anteriormente en el presente documento, comprendiendo uno de ellos el componente (a) y comprendiendo el otro el componente (b).

40 La asociación de un agente antiemético no anticolinérgico y un AChEI puede formularse en comprimidos en los que uno o ambos de los dos componentes está en formulación de liberación controlada, por ejemplo como dispersión de dicho componente en hidroxipropilmetilcelulosa o en un microgránulo recubierto con película. Ventajosamente, el AChEI, en una formulación de ER está en el núcleo y el agente antiemético no anticolinérgico, en una formulación de IR, está en la capa exterior en comprimidos de múltiples capas en los que, por ejemplo, tanto el núcleo como la capa exterior están recubiertos con una película. De manera análoga, pueden usarse cápsulas compuestas por dos partes independientes, una que contiene el componente (a), en formulación de IR o ER, y la otra que contiene el componente (b), en formulación de IR o ER.

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

55 Las formas unitarias preferidas comprenden

(a) ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está en una cantidad de desde 2 mg hasta 16 mg; y

60 (b) el AChEI se selecciona del grupo que consiste en donepezilo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de desde 9 mg hasta 18 mg; y galantamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de desde 16 mg hasta 36 mg; formulándose dicha forma unitaria farmacéutica como composición oral de IR.

65 Se prefieren particularmente tales formas unitarias, formuladas como composiciones orales de IR.

Según una realización, las composiciones de la presente invención se formulan mezclando el componente (a) y el componente (b) entre sí, en mezcla con un portador farmacéutico para liberación inmediata o prolongada.

5 Según otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan mezclando el componente (a) con un portador farmacéutico para una liberación inmediata o prolongada en comprimidos (comprimido A) y el componente (b), por separado, con un portador farmacéutico para una liberación inmediata o prolongada en comprimidos (comprimido B) e introduciendo el comprimido A y el comprimido B en una cápsula para administración oral tal como se describe por ejemplo en el documento GB 1204580 o en el documento US 2007/0224259.

10 En comparación con fármacos conocidos del tipo de inhibidor de acetilcolinesterasa ahora usados solos en el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer, las composiciones farmacéuticas combinadas anteriores muestran una eficacia mayor y más prolongada y menos efectos adversos permitiendo la administración segura y tolerable de cantidades más grandes y por tanto terapéuticamente más eficaces de dicho inhibidor de acetilcolinesterasa. En particular, el inhibidor de acetilcolinesterasa de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es seguro y eficaz, solo o en combinación con otros productos farmacéuticos, en el tratamiento de pacientes que necesitan una inhibición acetilcolinesterasa, en particular demencia de tipo Alzheimer una o dos veces al día.

15 La eficacia terapéutica se mide mediante el grado en el que se reducen discapacidades cognitivas y otras del comportamiento neurológico asociadas con demencia de tipo Alzheimer, tal como se documenta mediante el uso de escalas convencionales.

EJEMPLO 1

25 *Comprimidos disgregantes por vía oral que contienen 15 mg de clorhidrato de donepezilo y 4 mg de ondansetrón.*

30 Se mezclan exhaustivamente un kilogramo y medio de clorhidrato de donepezilo y 1,8 kg de almidón de maíz hasta la homogeneización completa de la mezcla a la que, tras un paso a través de un tamiz de 35 de malla, se le añade una mezcla anteriormente preparada de 400 g de base de ondansetrón, se agita exhaustivamente junto con 2,4 kg de almidón de maíz y se tamiza a 35 de malla. A la mezcla así obtenida se le añaden 0,6 kg de polvo de aroma de fresa, 0,2 kg de sacarina sódica, 13,08 kg de lactosa, 4,4 kg de celulosa microcristalina, y 2,9 kg de sorbitol. Se mezcla la mezcla hasta la homogenización completa, después se le añaden 0,1 kg de estearato de magnesio, se mezcla de nuevo y se comprime con punzones de 7 mm para obtener 100.000 comprimidos disgregantes por vía oral que tienen la siguiente composición

Clorhidrato de donepezilo	15,00	mg
Ondansetrón	4,00	mg
Almidón de maíz	42,00	mg
Polvo de aroma de fresa	6,00	mg
Sacarina sódica	2,00	mg
Lactosa	130,00	mg
Celulosa microcristalina	44,00	mg
Sorbitol	29,00	mg
Estearato de magnesio	1,00	mg

35

REIVINDICACIONES

1. Ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChEI) para el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer, caracterizado porque dicho AChEI se selecciona del grupo que consiste en tacrina, a una dosis diaria de desde 240 hasta 480 mg; donepezilo, como clorhidrato, a una dosis diaria de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina, como hidrogenotartrato, a una dosis diaria de desde 18 mg hasta 36 mg; galantamina, como bromhidrato, a una dosis diaria de desde 36 mg hasta 72 mg; huperzina A, a una dosis diaria de desde 0,2 mg hasta 0,8 mg, y está destinado a administrarse en una composición de liberación inmediata (IR).
2. Ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se formula en una composición farmacéutica en mezcla con un portador farmacéutico.
3. Ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChEI), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho AChEI se administran de manera simultánea o secuencial en forma de composiciones farmacéuticas.
4. Ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el AChEI están comprendidos en una forma unitaria farmacéutica en mezcla con un portador farmacéutico.
5. Ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque dicha composición farmacéutica que contiene ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está en una forma unitaria que también contiene un AChEI.
6. Forma unitaria farmacéutica que comprende
- (a) ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) un AChEI seleccionado del grupo que consiste en tacrina, sales farmacéuticamente aceptables de tacrina, donepezilo, sales farmacéuticamente aceptables de donepezilo, rivastigmina, sales farmacéuticamente aceptables de rivastigmina, galantamina, sales farmacéuticamente aceptables de galantamina, y huperzina A;
- en mezcla con un portador farmacéutico;
- seleccionándose dicho componente AChEI (b) de tacrina, en una cantidad de desde 60 mg hasta 120 mg; huperzina A, en una cantidad de desde 200 µg hasta 400 µg; donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad (en donepezilo) de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad (en rivastigmina) de desde 9 mg hasta 18 mg; y galantamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad (en galantamina) de desde 16 mg hasta 36 mg, en la que dicho ondansetrón o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está en una cantidad (en ondansetrón) de desde 2 mg hasta 24 mg.
7. Forma unitaria farmacéutica que comprende
- (a) ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de desde 2 mg hasta 24 mg; y
- (b) un AChEI seleccionado del grupo que consiste en rivastigmina, sales farmacéuticamente aceptables de rivastigmina y galantamina, sales farmacéuticamente aceptables de galantamina;
- en mezcla con un portador farmacéutico;
- caracterizado porque dicho AChEI se selecciona del grupo que consiste en rivastigmina (como hidrogenotartrato de la misma), que está presente en una forma de liberación prolongada (ER) como parche que libera desde 10 mg/24 horas hasta 24 mg/24 horas, preferiblemente de 15 mg/24 horas a 24 mg/24 horas; y galantamina (como bromhidrato de la misma), que está presente en una forma unitaria oral de ER en una cantidad de desde 24 mg hasta 72 mg, preferiblemente desde 48 mg hasta 72 mg por unidad de dosificación.
8. Forma unitaria farmacéutica, caracterizada porque:
- (a) ondansetrón o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está en una cantidad de desde 2 mg hasta 16 mg; y

5 (b) el AChEI se selecciona del grupo que consiste en donepezilo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de desde 15 mg hasta 30 mg; rivastigmina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de desde 9 mg hasta 18 mg; y galantamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de desde 16 mg hasta 36 mg; formulándose dicha forma unitaria farmacéutica como composición oral de IR.

9. Forma unitaria farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para su uso en el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer.