

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 847 929**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/5415** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/136** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2017 PCT/EP2017/071437**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2018 WO18041739**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2017 E 17761842 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3506904**

---

(54) Título: **Tratamiento de la demencia**

(30) Prioridad:

**01.09.2016 GB 201614834**

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

**04.08.2021**

(73) Titular/es:

**WISTA LABORATORIES LTD. (100.0%)  
25 Bukit Batok Crescent, The Elitist 06-13  
Singapore 658066, SG**

(72) Inventor/es:

**WISCHIK, CLAUDE MICHEL;  
SCHELTER, BJÖRN OLAF;  
WISCHIK, DAMON JUDE y  
STOREY, JOHN MERVYN DAVID**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 847 929 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

Tratamiento de la demencia

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a compuestos para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades de demencia frontotemporal.

10 **Antecedentes de la técnica**

*Síndromes de FTD y FTLD*

15 La demencia frontotemporal (FTD, por sus siglas en inglés) es un concepto clínico que describe determinadas afecciones neurodegenerativas de inicio insidioso, inexorablemente progresivas, con inicio máximo a finales de la mediana edad. A menudo hay antecedentes familiares positivos de trastornos similares en un familiar de primer grado.

20 La variante conductual de la FTD se caracteriza por un cambio temprano prominente en la función social e interpersonal, a menudo acompañado de comportamientos repetitivos y cambios en el patrón de alimentación.

En la demencia semántica hay problemas importantes para encontrar palabras, a pesar de que el habla es fluida, con conocimiento de objetos degradado y comprensión deficiente de una sola palabra en la evaluación cognitiva.

25 La afasia progresiva no fluida se presenta con una combinación de problemas motores del habla y deficiencias gramaticales.

30 La FTD como concepto clínico puede estar respaldada por un análisis patológico posterior, y esto ha llevado al uso de 'degeneración lobular frontotemporal' (FTLD, por sus siglas en inglés) para describir la patología subyacente discernible que subyace a la FTD, que se divide en gran medida entre tauopatía y proteinopatía de la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43) (Ferrari *et al.* (2014) *Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study*. *Lancet Neurol.* 13:686-699).

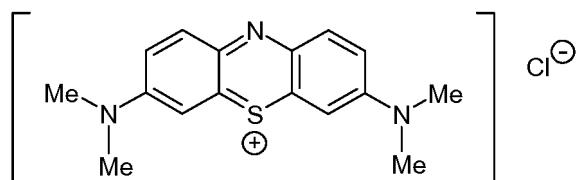
*Tratamientos para la FTD*

35 Aunque se han realizado avances importantes en los últimos años en cuanto a criterios diagnósticos, instrumentos de evaluación clínica, pruebas neuropsicológicas, biomarcadores de líquido cefalorraquídeo y técnicas de imágenes cerebrales, hasta la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico para la FTLD. Se han proporcionado algunas pruebas de que los inhibidores de la recaptación de serotonina reducen alteraciones del comportamiento (Riedl, L, Mackenzie, IR, Forstl, H, Kurz, A, Diehl-Schmid, J (2014) *Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10:297-3).

45 El metiltioninio (MT) actúa como inhibidor de la agregación de tau (TAI, por sus siglas en inglés) *in vitro*, disuelve los PHF del tejido cerebral en la enfermedad de Alzheimer y reduce la patología de tau y los déficits de comportamiento asociados en modelos tau de ratón transgénico a concentraciones encefálicas coherentes con la dosificación oral humana (Wischik *et al.* (1996) *PNAS* 92, 11213-11218; documento WO96/30766; Harrington *et al.*, *J Biol Chem*, 2015, 290 10862-10875). Además, también se ha demostrado que el MT inhibe la agregación de proteínas asociadas a otras enfermedades, incluyendo la TDP-43 (véase, por ejemplo, Yamashita *et al.* (2009) *FEBS Letters* 583:2419-2424).

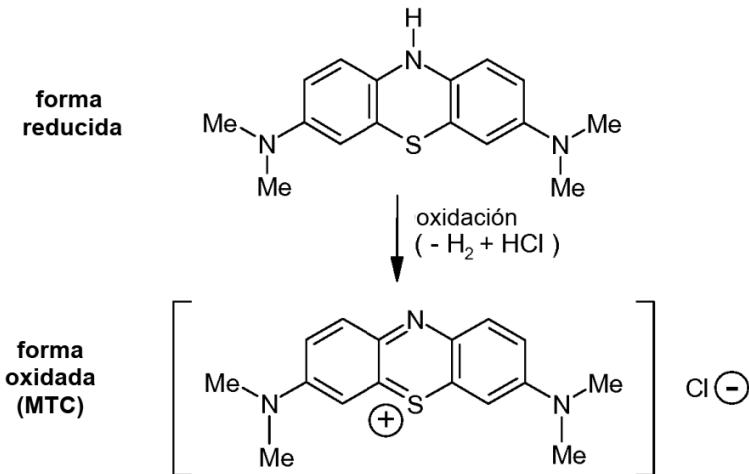
50 Debido a su actividad con respecto a la agregación de tau y la agregación de TDP-43, se han sugerido compuestos basados en MT para el tratamiento de la FTD (véanse los documentos WO2007/110630; WO2007/110627; WO2009/044127; WO2012/107706).

55 Específicamente, el documento WO96/30766 describe compuestos que contienen MT para usar en el tratamiento y profilaxis de diversas enfermedades de "tauopatía". Un compuesto ilustrativo fue el cloruro de metiltioninio ("MTC", por sus siglas en inglés) comúnmente conocido como azul de metileno, que es la sal de cloruro de la forma oxidada de metiltioninio (MT), es decir,  $MT^+$ .



El MT es una molécula redox y, dependiendo de las condiciones ambientales (por ejemplo, pH, oxígeno, agentes reductores), existe en equilibrio entre una forma reducida [leucometiltionino (LMT)] y una oxidada (MT<sup>+</sup>).

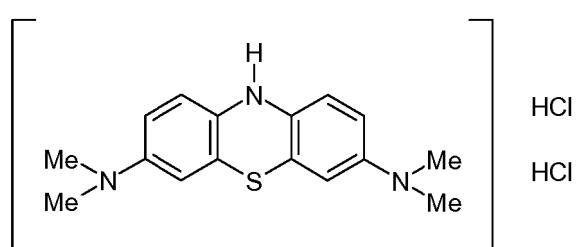
- 5 El MTC, una sal de fenotiazin-5-ol, puede considerarse una "forma oxidada" en relación con el correspondiente compuesto de 10H-fenotiazina, N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-3,7-diamina, que puede considerarse una "forma reducida":



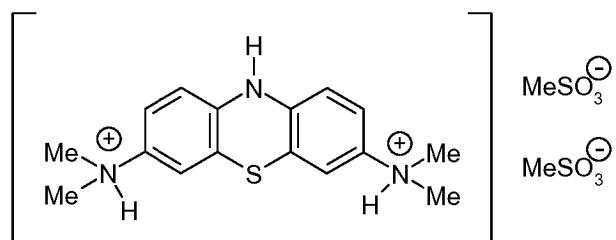
- 10 Se sabe que la "forma reducida" (o "forma leuco") es inestable y puede oxidarse fácil y rápidamente para dar la forma "oxidada" correspondiente.

- 15 Sin embargo, dado que se cree que es la forma reducida del MT la que es absorbida por las células, se ha propuesto administrar una forma reducida a los pacientes.

- 20 El documento WO2007/110627 divulgó determinadas sales de 3,7-diamino-10H-fenotiazinio, eficaces como fármacos o profármacos para el tratamiento de enfermedades, incluyendo tauopatías. Estos compuestos también están en forma "reducida" o "leuco" cuando se consideran con respecto al MTC. Estos compuestos de leucometiltionino se denominaron sales "LMTX" e incluían (entre otras) la siguiente sal:



- 25 El documento WO2012/107706 describió otras sales LMTX que tienen propiedades superiores a las sales LMTX enumeradas anteriormente, incluyendo bis(hidrometanosulfonato) de leucometiltionino (LMTM):



- 30 El documento WO2012/107706 describe estas sales para el tratamiento de patologías FTLD. No obstante, dada su importancia en la salud pública, puede verse que tratamientos adicionales o mejorados para la FTD proporcionarían una contribución a la técnica.

**Divulgación de la invención**

Los presentes inventores han llevado a cabo un ensayo clínico de fase 3 que investiga el tratamiento de una enfermedad de FTD usando LMTM.

- 5 Los resultados indican que incluso una dosis relativamente baja del compuesto de MT (que se utilizó en el ensayo como control) puede mostrar beneficios en la FTD, en comparación con el deterioro cognitivo observado en controles históricos.
- 10 Asimismo, inesperadamente, los resultados indican fuertes efectos de interacción cuando el MT se medica conjuntamente con tratamientos de la enfermedad de Alzheimer (EA) que modifican la neurotransmisión sináptica en el cerebro. Aparecieron beneficios cognitivos significativos en pacientes con FTD que tomaban MT en combinación con dichos tratamientos para la EA (por ejemplo, inhibidores de acetilcolinesterasa y/o memantina) en comparación con el MT solo.
- 15 Anteriormente, se han realizado algunos ensayos pequeños de fármacos utilizados para tratar la EA (donepezil, rivastigmina, galantamina y memantina) en personas con FTD. Estos han tenido resultados mixtos. En algunos casos, estos fármacos empeoraron los síntomas de las personas. Aunque estos tratamientos a veces se usan "extraoficialmente" en pacientes con enfermedades de FTD, no tienen licencia para usar en FTD y no se recetan ampliamente (véase "What is frontotemporal dementia (FTD)?" hoja informativa 404ip emitida por la Alzheimer's Society en abril de 2016).
- 20 Aunque la base subyacente de la combinación beneficiosa no se comprende completamente, no obstante, los hallazgos descritos en el presente documento tienen implicaciones para mejorar los tratamientos basados en MT para los síndromes de FTLD.
- 25 Aunque la base subyacente de la combinación beneficiosa no se comprende completamente, no obstante, los hallazgos descritos en el presente documento tienen implicaciones para mejorar los tratamientos basados en MT para los síndromes de FTLD.
- 30 Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona una composición para usar en un método de tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto, método que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto que contiene metiltioninio (MT) en combinación con un tratamiento que modifica la neurotransmisión sináptica en el cerebro.
- 35 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.
- 40 Los tratamientos descritos en el presente documento son tratamientos terapéuticos. Sin embargo, como se explica a continuación, también se proporcionan métodos correspondientes de tratamiento profiláctico de los síndromes de FTLD. Se entenderá que la divulgación de tratamientos terapéuticos en el presente documento se aplica, con los cambios que correspondan, al tratamiento profiláctico, salvo que el contexto indique otra cosa. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratamiento de una afección (en el presente documento: un síndrome de FTLD) se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, regresión de la afección, mejora de la afección y curación de la afección.
- 45 Los ejemplos a continuación enseñan tanto evaluaciones cognitivas como metodologías físicas (de imágenes) para juzgar la intensidad o la velocidad de disminución o mejora de los síndromes de FTLD.
- 50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un agente utilizado en la práctica de las metodologías de combinación de la invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcionada con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado. Los presentes inventores han demostrado que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de MT con respecto a la enfermedad de FTLD puede ser menor de lo que se entendía hasta ahora en la técnica, y también que el efecto terapéutico del compuesto de MT se mejora mediante el uso de tratamientos para la EA.
- 55 Como se explicó anteriormente, la invención también abarca el tratamiento como medida profiláctica. Por ejemplo, la invención proporciona un método de tratamiento profiláctico de un síndrome de FTLD en un sujeto, método que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto que contiene metiltioninio (MT) en combinación con un tratamiento que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro.
- 60 La expresión "cantidad profilácticamente eficaz", cuando se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención, o un material, composición o dosificación que comprende dicho compuesto, que es eficaz para producir algún efecto profiláctico deseado, proporcionada con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.
- 65 "Profilaxis" en el contexto de la presente memoria descriptiva no se entenderá que circumscribe un éxito completo, es decir, protección completa o prevención completa. Más bien, profilaxis en el presente contexto se refiere a una medida que se administra antes de la detección de una afección sintomática con el fin de preservar la salud

ayudando a retrasar, mitigar o evitar esa afección particular.

La invención también proporciona el uso de un primer compuesto, que es un compuesto de MT, en un método de tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto en un régimen de tratamiento que además comprende el tratamiento con un segundo compuesto, segundo compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto.

5 La invención también proporciona un compuesto de MT y un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro para usar en los métodos de combinación descritos en el presente documento.

10 La presente divulgación también proporciona el uso de un primer compuesto que es un compuesto de MT en combinación con un segundo compuesto, segundo compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto, en la fabricación de un medicamento para tratamientos como se describen en el presente documento.

15 La presente divulgación también proporciona recipientes que incluyen:

- 20 (ii) un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro y/o
- (ii) un compuesto de MT;
- (iii) una etiqueta o instrucciones que indican un tratamiento combinado como se describe en el presente documento.

25 La invención también proporciona nuevas formas de dosificación de combinación que comprenden (i) un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro y (ii) un compuesto de MT. Algunos de estos aspectos y realizaciones, y otros aspectos y realizaciones de la invención, se describirán a continuación con más detalle:

30 *Tratamientos combinados*

35 Los tratamientos y terapias "combinados" son aquellos en los que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea, para tratar una sola indicación (en el presente documento: un síndrome de FTLD) en un sujeto.

40 La presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de MT como principio activo (es decir, que está presente para proporcionar el efecto terapéutico mencionado) y un compuesto terapéutico activo adicional diferente, compuesto terapéutico adicional que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro - por ejemplo, un tratamiento sintomático para la EA que es uno o ambos de un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato [NMDA]. Cualquier tratamiento adicional de este tipo puede denominarse "tratamiento para la EA" por brevedad en el presente documento. Dichos tratamientos se describen con más detalle a continuación.

45 En tratamientos combinados, los agentes (es decir, un compuesto de MT como se describe en el presente documento más el tratamiento para la EA) se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente, y se pueden administrar en programas de dosis que varían individualmente y por diferentes vías. Por ejemplo, cuando se administra secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, menos de, igual o mayor de, 1, 2, 3, 4 o más horas de diferencia, o incluso períodos más largos de separación cuando sea necesario, por ejemplo, hasta 12 o 24 horas de diferencia).

50 Un ejemplo de un tratamiento combinado de la invención sería cuando se administra regularmente al sujeto, para el tratamiento de un síndrome de FTLD, un agente que es un compuesto que contiene MT con un agente que es un inhibidor de acetilcolinesterasa y/o un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato. La administración de cada uno puede ser crónica, por ejemplo, tomar al menos una administración de cada tipo de medicamento una vez, dos o tres veces al día a medio y largo plazo. La administración puede ser escalonada, por ejemplo, tomando los compuestos en diferentes momentos del día o en días alternos.

55 Por tanto, un aspecto de la presente invención proporciona una composición para usar en un método de tratamiento combinado de un síndrome de FTLD en un sujeto, método que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto que contiene metilitioninio (MT) en combinación con un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro.

60 La invención también proporciona una composición para usar en un método para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de MT en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto.

Otro aspecto proporciona el uso de un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro de un sujeto para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de MT en el tratamiento de un síndrome de FTLD en el sujeto.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de MT en un método de tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto en un régimen que además comprende el tratamiento con un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto. En estas realizaciones, el sujeto se trata previamente de manera preferente con el tratamiento para la EA antes de comenzar el tratamiento con el compuesto de MT.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que contiene MT y un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro para usar en un método combinado de tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto.

15 Como se describió anteriormente, los compuestos pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto para usar en un método para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de MT en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto.

20 En esta realización, el sujeto se trata previamente de manera preferente con el tratamiento para la EA antes del compuesto de MT.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de MT como se describe en el presente documento en combinación con un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de MT como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto, tratamiento que comprende además el uso de un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un síndrome de FTLD en el sujeto, tratamiento que comprende además el uso de un compuesto de MT descrito en el presente documento.

40 Dicho de otra manera, en cada caso, el medicamento es para usar en un tratamiento combinado. Como se describió anteriormente, los compuestos pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente en el tratamiento. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de MT como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto, en donde el compuesto de MT es para usar con un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto.

45 Y otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un síndrome de FTLD en el sujeto, en donde el compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto es para usar con el compuesto de MT como se describe en el presente documento.

50 Y otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro del sujeto en la preparación de un medicamento para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de MT en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto.

#### 55 *Sujetos, pacientes y grupos de pacientes*

En los diversos aspectos de la presente invención, el sujeto o paciente es un animal, preferentemente un ser humano.

60 En realizaciones terapéuticas preferidas, el sujeto/paciente es un ser humano al que se le ha diagnosticado un síndrome de FTLD. Generalmente, el sujeto/paciente es un ser humano que no tiene EA (es decir, uno para el que se ha excluido la EA como diagnóstico). Los síndromes de FTLD se describen con más detalle a continuación. Los médicos pueden realizar el diagnóstico de los síndromes de FTLD mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

65 Opcionalmente, el paciente puede ser uno que no ha respondido a otros tratamientos para la FTLD.

Para realizaciones profilácticas, el sujeto puede ser uno evaluado como susceptible a un síndrome de FTLD, por ejemplo, basándose en datos familiares o genéticos u otros. Como se explica en el presente documento, los síndromes de FTLD a menudo muestran dichos vínculos familiares o genéticos.

5 Como se ha explicado anteriormente, en la presente invención, el sujeto o grupo de pacientes puede ser uno que ya está siendo tratado con un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro, antes del tratamiento con el compuesto de MT. Por ejemplo, el sujeto o grupo de pacientes puede haber recibido históricamente el tratamiento para la EA al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 o 16 semanas antes del tratamiento con un compuesto de MT de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, al menos 3 meses antes.

10 *Compuestos que modifican la neurotransmisión sináptica*

15 La presente invención se basa en tratamientos combinados que incluyen compuestos terapéuticos que modifican directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro. Dichos compuestos han sido previamente aprobados para el tratamiento de la EA, aunque su beneficio en la FTLD no se ha demostrado previamente.

20 Se han aprobado cinco ejemplos de estos compuestos para la EA (Casey, David A., Demetra Antimisiaris, y James O'Brien. "Drugs for Alzheimer's disease: are they effective?." *Pharmacy and Therapeutics* 35.4 (2010): 208). Cuatro de estos medicamentos se clasifican juntos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE, por sus siglas en inglés) - estos incluyen tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina.

25 Posteriormente se excluyó la tacrina porque se asocia con una toxicidad hepática significativa.

30 El quinto fármaco de la EA, memantina, se opone a la actividad del glutamato mediante el bloqueo de receptores de NMDA.

35 Los cuatro fármacos en uso se describen brevemente a continuación:

40 La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa seudorreversible no selectivo que inhibe tanto la butirilcolinesterasa (BuChE, por sus siglas en inglés) como la acetilcolinesterasa (a diferencia del donepezil, que inhibe selectivamente la acetilcolinesterasa). Se cree que actúa inhibiendo estas enzimas colinesterasas, que de otra manera descompondría el neurotransmisor acetilcolina del cerebro.

45 La galantamina es un inhibidor de colinesterasa débil, competitivo y reversible en todas las áreas del cuerpo y también un potente ligando potenciador alostérico de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR, por sus siglas en inglés) humanos  $\alpha$ 4 $\beta$ 2,  $\alpha$ 7/5-HT3,  $\alpha$ 3 $\beta$ 4 y  $\alpha$ 6 $\beta$ 4 en determinadas áreas del cerebro. Aumenta la concentración y, por tanto, la acción de la acetilcolina en determinadas partes del cerebro. Ha mostrado actividad en la modulación de los receptores colinérgicos nicotínicos en las neuronas colinérgicas para aumentar la liberación de acetilcolina.

50 Donepezil se une e inactiva de forma reversible y no competitiva las colinesterasas, inhibiendo así la hidrólisis de acetilcolina. Es selectivo para AChE sobre BuChE. Esto da como resultado un aumento de las concentraciones de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas. Además de sus acciones como inhibidor de la acetilcolinesterasa, se ha descubierto que el donepezil actúa como un potente agonista del receptor  $\alpha$ 1 (Ki = 14,6 nM) y se ha demostrado que produce efectos antiamnésicos específicos en animales principalmente a través de esta acción.

55 La memantina es un antagonista del receptor de NMDA, que reduce determinados tipos de actividad encefálica al unirse a los receptores de NMDA en las células cerebrales y bloquear la actividad del neurotransmisor glutamato. A niveles normales, el glutamato ayuda en la memoria y el aprendizaje, pero si los niveles son demasiado altos, el glutamato parece sobreestimular las células nerviosas, destruyéndolas por excitotoxicidad.

60 La memantina es un antagonista no competitivo dependiente de voltaje de baja afinidad en los receptores de NMDA glutamatérgicos. Al unirse al receptor de NMDA con mayor afinidad que los iones de Mg<sup>2+</sup>, la memantina es capaz de inhibir el influjo prolongado de iones Ca<sup>2+</sup>, particularmente de receptores extrasinápticos, que forman la base de la excitotoxicidad neuronal.

65 La memantina actúa como un antagonista no competitivo en diferentes receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (nAChR) a potencias posiblemente similares a los receptores de NMDA y 5-HT3, pero esto es difícil de determinar con precisión debido a la rápida desensibilización de las respuestas nAChR en estos experimentos. También se ha informado que la memantina puede aumentar la acetilcolina extracelular en el n úcleo accumbens y las áreas tegmentarias ventrales (véase Shearman, E, Rossi, S, Szasz, B, Juranyi, Z, Fallon, S et al. (2006) Changes in cerebral neurotransmitters and metabolites induced by acute donepezil and memantine administrations: A microdialysis study. *Brain Research Bulletin* 69:204-213).

70 En realizaciones de la invención, se apreciará que el compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro será preferentemente uno o ambos de un inhibidor de acetilcolinesterasa o un antagonista de NMDA. Puede ser cualquiera de los agentes terapéuticos para la EA descritos anteriormente, o análogos activos o

sales de cualquiera de estos.

*Síndromes de FTLD*

- 5 El término degeneración lobular frontotemporal (FTLD) se refiere a un grupo de encelopatías progresivas en las que se produce una disminución leve a grave del peso encefálico total y atrofia de los lóbulos frontal y temporal. También puede haber adelgazamiento de la cinta cortical y decoloración de la sustancia blanca. En otros casos, la atrofia puede extenderse a los lóbulos parietales, amígdala, hipocampo, tálamo y ganglios basales (cabeza del núcleo caudado). También se observa agrandamiento ventricular, así como palidez de la sustancia negra, atrofia de las raíces nerviosas anteriores y decoloración del cordón lateral en la médula espinal.
- 10

Gran parte de la atrofia macroscópica observada en la patología se debe a la pérdida de sinapsis, atrofia dendrítica y pérdida de neuronas a menudo acentuadas en capas superficiales.

- 15 Las neuronas restantes muestran dos características histológicas distintivas: hinchazón (llamada "balonizadas" o "célula de Pick") y una inclusión dentro del pericarión, con mayor frecuencia en la capa II (cuerpo de Pick). Los cuerpos de Pick se encuentran generalmente en la corteza del lóbulo temporal límbico (la mayor concentración se encuentra en la amígdala y el hipocampo, incluyendo la circunvolución dentada), parálímbico y ventral, pero también puede verse en los lóbulos temporales dorsal y frontal anterior. Rara vez se encuentran en otras partes del cerebro.
- 20 Los cuerpos de Pick se componen de filamentos de la proteína tau dispuestos al azar.

- Dependiendo del sitio primario de atrofia, la manifestación clínica está dominada por alteraciones de conducta o deterioro del lenguaje. La aparición de los síntomas suele ocurrir antes de los 60 años y la supervivencia media desde el diagnóstico varía entre 3 y 10 años. La prevalencia se estima en 15 por 100.000 en la población de entre 45 y 65 años. Hay dos subtipos clínicos principales, demencia frontotemporal de variante conductual y afasia primaria progresiva. Un tercer subtipo es la demencia semántica (Riedl, L, Mackenzie, IR, Forstl, H, Kurz, A, Diehl-Schmid, J (2014) Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10:297-3).

- 25 30 Las principales características de diagnóstico clínico para los síndromes de FTLD más comunes se muestran en la siguiente tabla:

*Perfil clínico y principales características de diagnóstico de síndromes de FTLD*

Síndrome de FTLD - Perfil clínico	Funciones de diagnóstico principales
<b>Demencia frontotemporal</b> El cambio de carácter y la conducta social desordenada son las características dominantes inicialmente y durante el curso de la enfermedad. Funciones instrumentales de percepción, habilidades espaciales, praxis y memoria están inalteradas o relativamente bien conservadas.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio lento y progresión gradual</li> <li>2. Disminución temprana de la conducta social interpersonal</li> <li>3. Deterioro temprano en la regulación de la conducta personal</li> <li>4. Embotamiento afectivo temprano</li> <li>5. Pérdida temprana de percepción</li> </ol>
<b>Demencia semántica</b> El trastorno semántico (comprensión deficiente del significado de las palabras y/o la identidad del objeto) es la característica dominante inicialmente y durante todo el curso de la enfermedad. Otros aspectos de la capacidad intelectual, incluyendo la memoria autobiográfica, están inalterados o relativamente bien conservados.	<p>A) Inicio lento y progresión gradual</p> <p>B) Trastorno del lenguaje caracterizado por</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Habla vacía fluida progresiva</li> <li>2. Pérdida del significado de las palabras que se manifiesta por una alteración del nombre y la comprensión</li> <li>3. Parafasias semánticas y/o</li> <li>4. Trastorno de percepción caracterizado por</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prosopagnosia: reconocimiento deficiente de la identidad de rostros familiares y/o</li> <li>2. Agnosia asociativa: reconocimiento deficiente de la identidad del objeto</li> </ol> <p>C) Coincidencia perceptual conservada y reproducción de dibujos</p> <p>D) Repetición conservada de una sola palabra</p> <p>E) Habilidad conservada para leer en voz alta y escribir al dictado palabras ortográficamente regulares</p> </ol>

(continuación)

Síndrome de FTLD - Perfil clínico	Funciones de diagnóstico principales
<b>Afasia progresiva no fluida</b> El trastorno del lenguaje expresivo es la característica dominante inicialmente y durante el curso de la enfermedad. Otros aspectos de la capacidad intelectual están inalterados o relativamente bien conservados.	A) Inicio lento y progresión gradual B) Discurso espontáneo no fluido con al menos uno de los siguientes: agramatismo, parafasias fonémicas o anomia

Aproximadamente un 10-20 por ciento de las personas con enfermedad de FTD también desarrollarán un trastorno simultáneo/superpuesto, tal como un trastorno motor, ya sea antes o después del inicio de la demencia. Los

5 trastornos motores más probablemente asociados con la FTD son: enfermedad de la motoneurona [esclerosis lateral amiotrófica, ELA]; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal. La enfermedad argirofílica granulosa es otro trastorno que a veces se presenta con la enfermedad de FTD.

Debido a esta asociación, estas indicaciones también se consideran "síndromes de FTLD".

10 *Compuestos de MT y su uso en la invención*

Aproximadamente un 40 % o más de los pacientes con FTLD tienen FTLD con patología tau (FTLD-tau), aproximadamente un 50 % tiene patología TDP-43 (proteína 43 de unión al ADN TAR) (FTLD-TDP), y el 10 %

15 restante tiene inclusiones positivas para fusionado en el sarcoma (FUS; FTLD-FUS) o ubiquitina/p62 (FTLD-UPS [sistema de proteasoma de ubiquitina])

Como se explicó anteriormente, el MT tiene un modo de acción que se dirige y puede reducir la agregación de 20 proteínas tau y TDP-43 en las células, que es una característica patológica de los trastornos descritos anteriormente.

25 Además, los datos de laboratorio muestran que el metiltioninio inhibe la formación de agregados de TDP-43 en las células SH-SY5Y. Después del tratamiento de células con MT 0,05  $\mu$ M, el número de agregados de TDP-43 intracelular se redujo en un 50 %. Estos hallazgos fueron confirmados mediante análisis de inmunotransferencia (Yamashita et al 2009).

25 Los compuestos de MT ilustrativos útiles en la práctica de la presente invención se describirán ahora con más detalle.

30 *Fracción de metiltioninio*

Estructura		
IUPAC	N3,N3,N7,N7-tetrametil-10H-fenotiazina-3,7-diamina	N3,N3,N7,N7-tetrametilfenotiazin-5-ol-3,7-diamina
Composición	Peso fórmula: 285,41(1) Masa exacta: 285,1299683(1) Fórmula: C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S Composición: C 67,33 % H 6,71 % N 14,72 % S 11,23 %	Peso fórmula: 284,40(1) Masa exacta: 284,1215947(1) Fórmula: C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> S Composición: C 67,57 % H 6,38 % N 14,78 % S 11,27 %
Sinónimo	leucometiltioninio (LMT)	metiltioninio oxidado (MT <sup>+</sup> )

Los compuestos que contienen MT usados en la presente invención pueden contener MT en forma reducida u oxidada.

35 Específicamente, los compuestos pueden comprender cualquiera de las fracciones de MT descritas anteriormente. Las fracciones de MT *per se* descritas anteriormente no son estables. Por lo tanto, se administrarán como compuestos de MT, por ejemplo, sales de MT<sup>+</sup> o LMT.

Las sales de MT<sup>+</sup> generalmente incluirán uno o más contraiones aniónicos (X<sup>-</sup>) para lograr la neutralidad eléctrica.

40 Los compuestos pueden ser hidratos, solvatos o sales mixtas de la sal de MT<sup>+</sup>.

Los compuestos que contienen LMT generalmente se estabilizarán, por ejemplo, mediante la presencia de uno o

más ácidos próticos, por ejemplo, dos ácidos próticos.

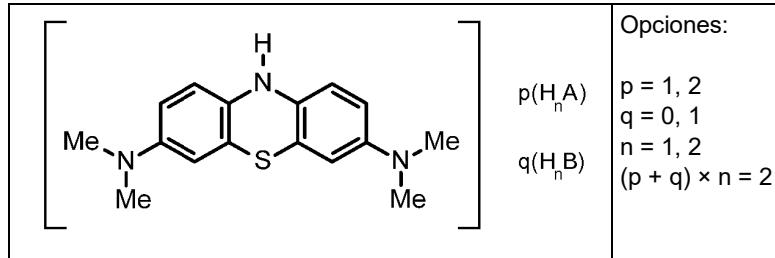
Los expertos en la materia pueden calcular fácilmente el contenido de MT de dichas sales basándose en el peso molecular del compuesto y el peso molecular de la fracción de MT. En el presente documento se dan ejemplos de dichos cálculos.

5 **Compuestos de LMT**

Preferentemente, el compuesto de MT es un compuesto de LMT.

10 Preferentemente, el compuesto de MT es un compuesto de "LMTX" del tipo descrito en el documento WO2007/110627 o el documento WO2012/107706.

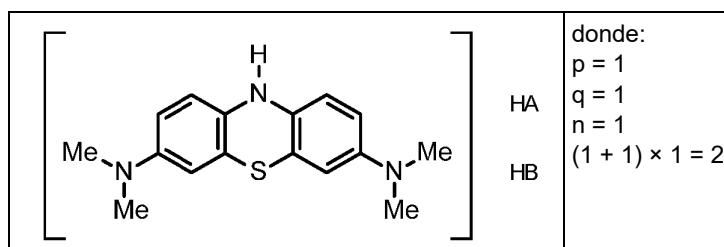
15 Por tanto, el compuesto puede seleccionarse entre compuestos de la siguiente fórmula, o hidratos o solvatos de los mismos:



Cada uno de  $H_n A$  y  $H_n B$  (cuando están presentes) son ácidos próticos que pueden ser iguales o diferentes.

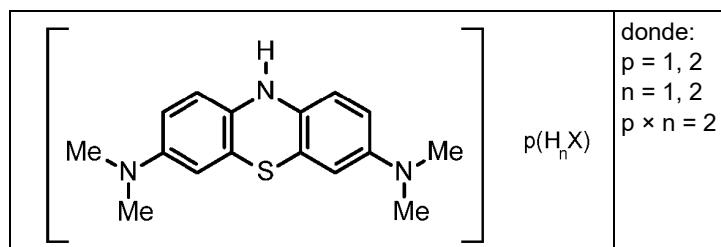
20 Por "ácido prótico" se entiende un donante de protones ( $H^+$ ) en solución acuosa. Dentro del ácido prótico  $A^-$  o  $B^-$  es, por tanto, una base conjugada. Por tanto, los ácidos próticos tienen un pH inferior a 7 en el agua (es decir, la concentración de iones de oxonio es superior que  $10^{-7}$  moles por litro).

En una realización, la sal es una sal mixta que tiene la siguiente fórmula, donde HA y HB son ácidos monopróticos diferentes:



25

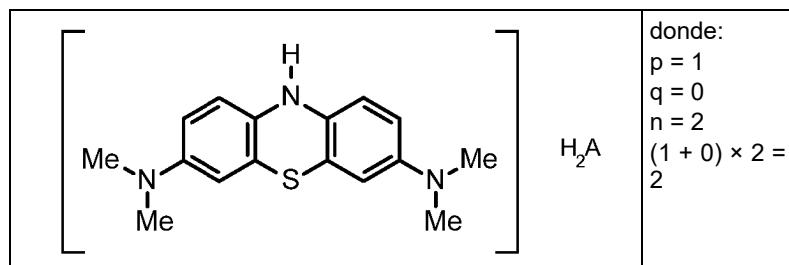
Sin embargo, preferentemente la sal no es una sal mixta y tiene la siguiente fórmula:



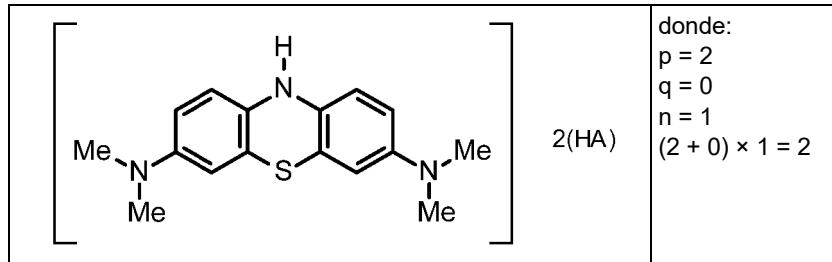
en donde cada uno de  $H_n X$  es un ácido prótico, tal como un ácido diprótico o ácido monoprótico.

30

En una realización, la sal tiene la siguiente fórmula, donde  $H_2 A$  es un ácido diprótico:

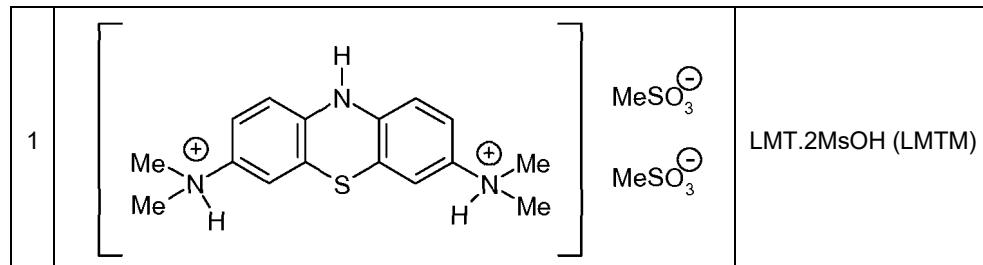


Preferentemente, la sal tiene la siguiente fórmula que es un ácido bis monopróctico:



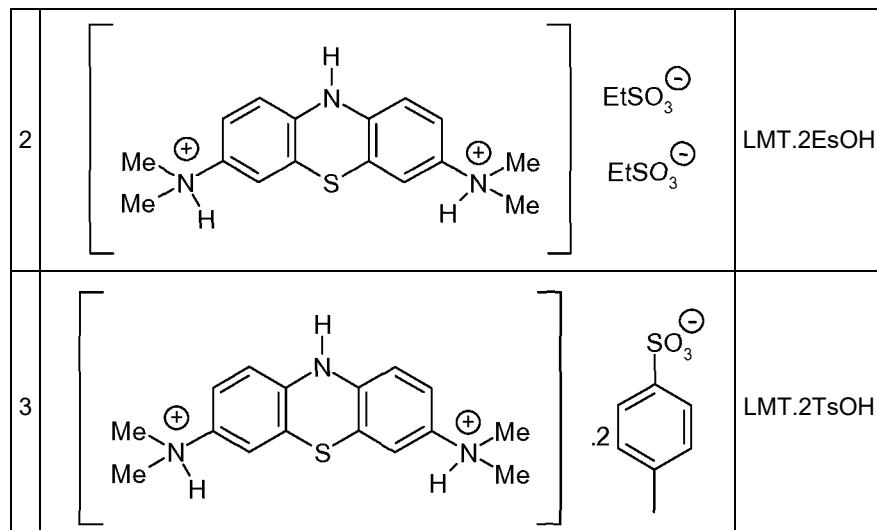
- 5 Ejemplos de ácidos prócticos que pueden estar presentes en los compuestos de LMTX usados en el presente documento incluyen:  
 Ácidos inorgánicos: ácidos hidrohaluros (por ejemplo,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ), ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )
- 10 Ácidos orgánicos: ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), ácido metanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico.  
 Ácidos preferidos son el ácido monopróctico y la sal es una sal bis(ácido monopróctico).

Un compuesto de MT preferido es LMTM:

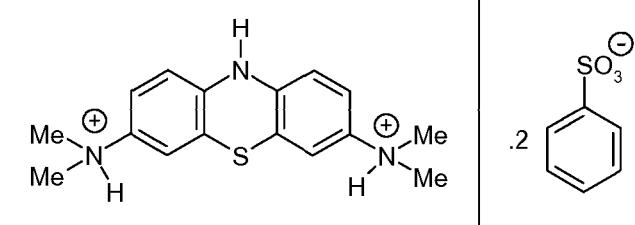
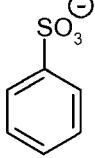
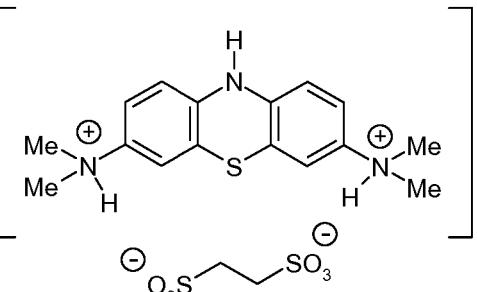
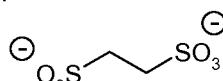
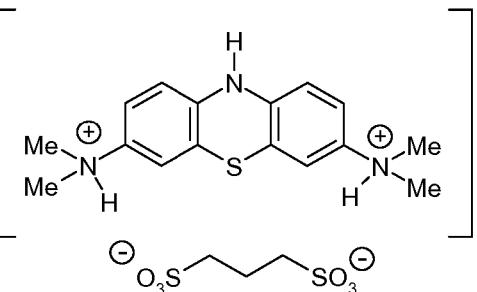
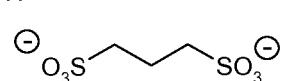
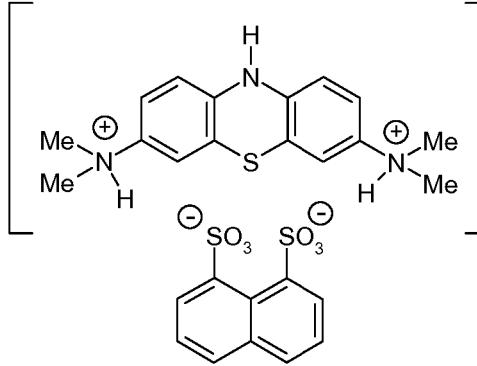
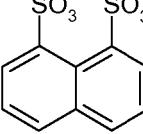
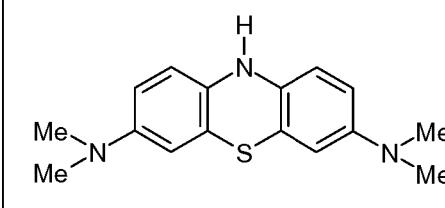


15

Otros ejemplos de compuestos de LMTX son los siguientes:



(continuación)

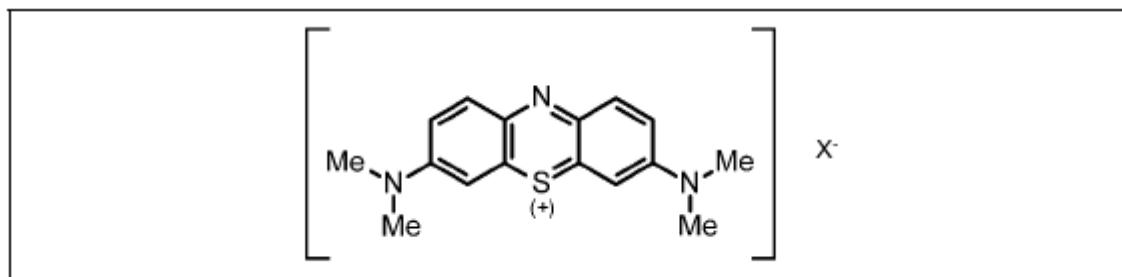
4		.2		LMT.2BSA
5				LMT.EDSA
6				LMT.PDSA
7				LMT.NDSA
8				LMT.2HCl

*Compuestos de MT oxidados*

- 5 En otra realización, el compuesto de MT es un compuesto de  $MT^+$ .

Preferentemente, el compuesto de MT es un compuesto de  $MT^+$  del tipo descrito en el documento WO96/30766 o el documento WO2007/110630.

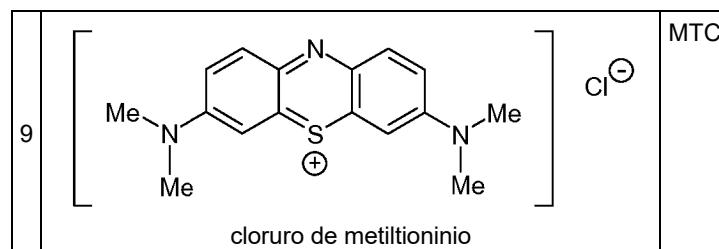
Por tanto, el compuesto puede seleccionarse entre compuestos de la siguiente fórmula, o hidratos, solvatos o sales mixtas de los mismos:



Donde  $X^-$  es un contraión aniónico.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de  $MT^+$  es MTC, por ejemplo, un MTC de "alta pureza" como se describe a continuación.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de  $MT^+$  no es MTC.



15 Como se explica en los documentos WO2011/036561 y WO2011/036558, el MTC se presenta en varias formas polimórficas que tienen diferentes niveles de hidratación.

20 Un polimorfo de MTC preferido para usar en los métodos y composiciones descritas en el presente documento es la 'forma A' descrita en el documento WO2011/036561, que es un pentahidrato, con una "alta pureza" descrita anteriormente. Eso tiene un peso molecular de alrededor de 409,9.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de  $MT^+$  es un MTC de alta pureza. En este contexto, "alta pureza" se define mediante uno o más de los criterios establecidos a continuación.

25 En algunas realizaciones, el MTC tiene una pureza superior a un 97 %.

En algunas realizaciones, el MTC tiene una pureza superior a un 98 %.

En algunas realizaciones, el MTC tiene una pureza superior a un 99 %.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 2 % de Azure B como impureza.

30 En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 1 % de Azure B como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,5 % de Azure B como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,1 % de Azure B como impureza.

35 En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,15 % de Azure A como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,10 % de Azure A como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,05 % de Azure A como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,15 % de Azure C como impureza.

40 En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,10 % de Azure C como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,05 % de Azure C como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,13 % de MVB (violeta de metileno de Bernstein) como impureza.

45 En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,05 % de MVB como impureza.

En algunas realizaciones, el MTC tiene menos de un 0,02 % de MVB como impureza.

Todos los porcentajes de pureza enumerados en el presente documento son en peso a menos que se especifique lo contrario.

En algunas realizaciones, el MTC tiene una pureza elemental mejor que la especificada por la Farmacopea Europea (EP, por sus siglas en inglés).

Como se usa en el presente documento, el término 'pureza elemental' se refiere a las cantidades de los doce (12) metales especificados por la Farmacopea Europea: Al, Cd, Cr, Cu, Sn, Fe, Mn, Hg, Mo, Ni, Pb y Zn. La edición actual de la Farmacopea Europea (8<sup>a</sup> edición, suplemento 8.8) especifica los siguientes límites para estos metales:

10

Farmacopea europea 8.8 (EP8.8)	
Elemento	Contenido máximo (µg/g)
Aluminio (Al)	100
Cadmio (Cd)	1
Cromo (Cr)	100
Cobre (Cu)	300
Estaño (Sn)	10
Hierro (Fe)	200
Manganoso (Mn)	10
Mercurio (Hg)	1
Molibdeno (Mo)	10
Níquel (Ni)	10
Plomo (Pb)	10
Zinc (Zn)	100

En una realización, el MTC tiene una pureza elemental (por ejemplo, para cada uno de Al, Cd, Cr, Cu, Sn, Fe, Mn, Hg, Mo, Ni, Pb y Zn) que es igual o mejor que (es decir, menor que) los valores de EP8.8 establecidos en la tabla anterior.

15

En una realización, el MTC tiene una pureza elemental igual o mejor que 0,9 veces los valores de EP8.8 establecidos en la tabla anterior.

En una realización, el MTC tiene una pureza elemental igual o mejor que 0,8 veces los valores de EP8.8 establecidos en la tabla anterior.

En una realización, el MTC tiene una pureza elemental igual o mejor que 0,7 veces los valores de EP8.8 establecidos en la tabla anterior.

En una realización, el MTC tiene una pureza elemental igual o mejor que 0,5 veces los valores de EP8.8 establecidos en la tabla anterior.

(Por ejemplo, 0,5 veces los valores de EP8.8 establecidos anteriormente son 50 µg/g de Al, 0,5 µg/g de Cd, 50 µg/g de Cr, etc.)

30

En una realización, el MTC tiene un nivel de cromo que es igual o mejor que (es decir, menor que) 100 µg/g.

En una realización, el MTC tiene un nivel de cromo que es igual o mejor que (es decir, menor que) 10 µg/g.

35

En una realización, el MTC tiene un nivel de cobre que es igual o mejor que (es decir, menor que) 300 µg/g.

En una realización, el MTC tiene un nivel de cobre que es igual o mejor que (es decir, menor que) 100 µg/g.

40

En una realización, el MTC tiene un nivel de hierro que es igual o mejor que (es decir, menor que) 10 µg/g.

En una realización, el MTC tiene un nivel de hierro que es igual o mejor que (es decir, menor que) 200 µg/g.

En una realización, el MTC tiene un nivel de hierro que es igual o mejor que (es decir, menor que) 100 µg/g.

45 Todas las combinaciones plausibles y compatibles de los grados de pureza anteriores se divultan en el presente documento como si cada combinación individual se recitara específica y explícitamente.

En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la 'alta pureza' se caracteriza por una pureza superior a un 98 % y uno o más de los siguientes:

- 5 (i) menos de un 2 % de Azure B como impureza;
- (ii) menos de un 0,13 % de MVB (violeta de metileno de Bernstein) como impureza; o
- (iii) una pureza elemental mejor que los límites de la Farmacopea Europea de menos de 100 µg/g de aluminio (Al); menos de 1 µg/g de cadmio (Cd); menos de 100 µg/g de cromo (Cr); menos de 300 µg/g de cobre (Cu); menos de 10 µg/g de estaño (Sn); menos de 200 µg/g de hierro (Fe); menos de 10 µg/g de manganeso (Mn); menos de 1 µg/g de mercurio (Hg); menos de 10 µg/g de molibdeno (Mo); menos de 10 µg/g de níquel (Ni);
- 10 menos de 10 µg/g de plomo (Pb); y menos de 100 µg/g de zinc (Zn).

En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la alta pureza se caracteriza por una pureza superior a un 98 % y uno o más de los siguientes:

- 15 (i) menos de un 1 % de Azure B como impureza;
- (ii) menos de un 0,15 % de Azure A como impureza;
- (iii) menos de un 0,15 % de Azure C como impureza;
- (iv) menos de un 0,13 % de violeta de metileno de Bernthsen (MVB) como impureza;
- (v) una pureza elemental mejor que los límites de la Farmacopea Europea de menos de 100 µg/g de aluminio (Al); menos de 1 µg/g de cadmio (Cd); menos de 100 µg/g de cromo (Cr); menos de 300 µg/g de cobre (Cu); menos de 10 µg/g de estaño (Sn); menos de 200 µg/g de hierro (Fe); menos de 10 µg/g de manganeso (Mn); menos de 1 µg/g de mercurio (Hg); menos de 10 µg/g de molibdeno (Mo); menos de 10 µg/g de níquel (Ni); menos de 10 µg/g de plomo (Pb); y menos de 100 µg/g de zinc (Zn).

25 En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la alta pureza se caracteriza por una pureza superior a un 98 % y uno o más de los siguientes:

- (i) menos de un 1 % de Azure B como impureza;
- (ii) menos de un 0,15 % de Azure A como impureza;
- 30 (iii) menos de un 0,15 % de Azure C como impureza;
- (iv) menos de un 0,05 % de violeta de metileno de Bernthsen (MVB) como impureza; o
- (v) una pureza elemental mejor que los límites de la Farmacopea Europea de menos de 100 µg/g de aluminio (Al); menos de 1 µg/g de cadmio (Cd); menos de 100 µg/g de cromo (Cr); menos de 300 µg/g de cobre (Cu); menos de 10 µg/g de estaño (Sn); menos de 200 µg/g de hierro (Fe); menos de 10 µg/g de manganeso (Mn);
- 35 menos de 1 µg/g de mercurio (Hg); menos de 10 µg/g de molibdeno (Mo); menos de 10 µg/g de níquel (Ni); menos de 10 µg/g de plomo (Pb); y menos de 100 µg/g de zinc (Zn).

En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la alta pureza se caracteriza por al menos un 98 % de pureza y menos de un 1 % de Azure B como impureza.

40 En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la alta pureza se caracteriza por:

- (i) al menos un 98 % de pureza
- (ii) menos de un 1 % de Azure B como impureza;
- 45 (iii) una pureza elemental mejor que los límites de la Farmacopea Europea de menos de 100 µg/g de aluminio (Al); menos de 1 µg/g de cadmio (Cd); menos de 100 µg/g de cromo (Cr); menos de 300 µg/g de cobre (Cu); menos de 10 µg/g de estaño (Sn); menos de 200 µg/g de hierro (Fe); menos de 10 µg/g de manganeso (Mn); menos de 1 µg/g de mercurio (Hg); menos de 10 µg/g de molibdeno (Mo); menos de 10 µg/g de níquel (Ni); menos de 10 µg/g de plomo (Pb); y menos de 100 µg/g de zinc (Zn).

50 En realizaciones particulares, el MTC es un MTC de alta pureza en donde la alta pureza se caracteriza por al menos un 98 % de pureza y una pureza elemental mejor que los límites de la Farmacopea Europea de menos de 100 µg/g de aluminio (Al); menos de 1 µg/g de cadmio (Cd); menos de 100 µg/g de cromo (Cr); menos de 300 µg/g de cobre (Cu); menos de 10 µg/g de estaño (Sn); menos de 200 µg/g de hierro (Fe); menos de 10 µg/g de manganeso (Mn);

55 menos de 1 µg/g de mercurio (Hg); menos de 10 µg/g de molibdeno (Mo); menos de 10 µg/g de níquel (Ni); menos de 10 µg/g de plomo (Pb); y menos de 100 µg/g de zinc (Zn).

Métodos para la producción de compuestos de diaminofenotiazinio de 'alta pureza', incluyendo MTC, se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/032879 y WO2008/007074 (WisTa Laboratories Ltd) y en el documento WO2008/006979 (Provence Technologies).

Otros compuestos de MT de ejemplo se describen en el documento WO2007/110630. También se muestra su peso molecular (anhidro):

	Compuesto	Peso molecular
10	MTC. 0.5ZnCl <sub>2</sub>	388,0
11	MTI	411,3
12	MTI.HI	539,2
13	MT.NO <sub>3</sub>	346,4

Las dosis descritas en el presente documento con respecto a MT se aplican por tanto, con los cambios que correspondan, para estos compuestos que contienen MT, según se ajusta a su peso molecular, y para la elección del hidrato si se usa. Por ejemplo, MTC.0.5ZnCl<sub>2</sub> (también denominado SAL DOBLE DE CLORURO DE ZINC AZUL DE METILENO; Cl 52015) puede obtenerse comercialmente como monohidrato mediante varios proveedores, que tendría un peso molecular superior mayor en 18. Según se informa, el MTI está disponible como hemihidrato.

En los diversos aspectos de la invención descritos en el presente documento (en lo que se refiere a un compuesto que contiene MT), este puede ser opcionalmente cualquiera de los compuestos descritos anteriormente:

- 10 En una realización, es compuesto 1.
- En una realización, es compuesto 2.
- En una realización, es compuesto 3.
- En una realización, es compuesto 4.
- 15 En una realización, es compuesto 5.
- En una realización, es compuesto 6.
- En una realización, es compuesto 7.
- En una realización, es compuesto 8.
- 20 En una realización, es compuesto 9.
- En una realización, es compuesto 10.
- En una realización, es compuesto 11.
- En una realización, es compuesto 12.
- En una realización, es compuesto 13.

- 25 O los compuestos pueden ser un hidrato, solvato o sal mixta de cualquiera de estos.

*Dosis ilustrativas de compuestos de MT*

30 Las dosis descritas a continuación se basan en la premisa de que el paciente es un ser humano adulto (peso normal de 50 a 70 kg). Si se desea, las dosis correspondientes se pueden utilizar para sujetos fuera de este intervalo utilizando un factor de peso del sujeto mediante el cual el peso del sujeto se divide por 60 kg para proporcionar el factor multiplicativo para ese sujeto individual.

35 Las dosis descritas en el presente documento se basan en cantidades de núcleo de "MT". Las dosis correspondientes de compuestos que contienen MT se pueden proporcionar fácilmente usando "los factores de peso" basados en un peso molecular de 285 para el núcleo de LMT (o 284 para el núcleo de MT<sup>+</sup>).

40 Por "factor de peso" se entiende el peso relativo del compuesto que contiene MT puro frente al peso de MT que contiene. Por ejemplo, el factor de peso para LMTM es 1,67. Se pueden calcular otros factores de peso para los compuestos de MT ilustrativos en el presente documento, y a partir de ellos se pueden calcular los intervalos de dosificación correspondientes.

45 En la práctica de la presente invención, la administración de MT proporcionará normalmente un total de entre 0,5 y 400 mg de MT al sujeto por día, opcionalmente dividido en 2 o más dosis.

Una dosis ilustrativa es de 1 a 350 mg.

Una dosis ilustrativa adicional es de 2 a 300 mg.

50 Una dosis ilustrativa adicional es de 4 a 250 mg.

Una dosis preferida adicional es de 6 a 240 mg.

Una dosis preferida adicional es de 7 a 220 mg.

55 Como se explica en el presente documento, Los resultados del ensayo clínico de fase 3 indican que incluso una dosis relativamente baja del compuesto de MT (4 mg de LMTM dos veces al día, 8 mg de LMTM total por día) que se utilizó en el ensayo como control) puede mostrar beneficios en la FTD, en comparación con el deterioro cognitivo observado en controles históricos. Esto es independiente de si se administró un tratamiento para la EA como

tratamiento complementario.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente divulgación se proporciona un método de tratamiento (terapéutico o profiláctico) de un síndrome de FTLD en un sujeto, método que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto que contiene metiltioninio (MT), proporcionando dicha administración de compuesto de MT un total de entre 0,5 y 20 mg de MT al sujeto por día, opcionalmente dividido en 2 o más dosis. Opcionalmente, el compuesto de MT se proporciona en combinación con un tratamiento que modifica la neurotransmisión sináptica en el cerebro.

5 La dosis total de MT puede ser de alrededor de cualquiera de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 mg y alrededor de cualquier 10 a de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 mg.

Una dosis de MT ilustrativa es de 1 a 20 mg.

15 Una dosis de MT ilustrativa adicional es de 2 a 15 mg.

Una dosis de MT ilustrativa adicional es de 3 a 10 mg.

Una dosis de MT preferida adicional es de 3,5 a 7 mg.

20 Una dosis de MT preferida adicional es de 4 a 6 mg.

*Factores de adsorción*

25 Los hallazgos de que dosis inesperadamente bajas de sales de MT mostraron beneficios terapéuticos en el tratamiento de síndromes de FTLD se demostraron utilizando un ejemplo de sal de LMTX. Sin embargo, este hallazgo tiene implicaciones para la dosificación tanto de sales de MT<sup>+</sup> como de LMT.

30 Los presentes inventores han determinado que la dosificación con sales de LMTX permite una adsorción más eficaz, comparado con sales de MT<sup>+</sup>. Normalmente, la adsorción de MT puede ser alrededor de 1,5 veces mayor cuando se administra como una sal de LMTX en lugar de una sal de MT<sup>+</sup>. Este factor de 1,5 puede denominarse en el presente documento "factor de adsorción".

35 Por lo tanto, en determinadas realizaciones de la invención, la cantidad dosificada de sal de MT<sup>+</sup> puede ser mayor que cuando se usa sal de LMTX para lograr una concentración plasmática similar.

35 Por lo tanto, una dosis preferida de sal de MT<sup>+</sup> puede ser de aproximadamente 5,25 a 10,5 mg de MT, que se espera que proporcione una dosis adsorbida similar a la de 3,5 a 7 mg de MT cuando se administra como LMTX.

40 Cualquiera de los compuestos de MT descritos en el presente documento, se puede formular con un agente reductor. En particular, sales de MT<sup>+</sup>, tales como MTC, pueden formularse con un agente reductor, tal como ascorbato y luego liofilizarse (como se describe en el documento WO02/055720). Se espera que esto mejore la adsorción del MT liberado por el compuesto.

*Factores de acumulación*

45 Como apreciarán los expertos en la materia, para una dosis diaria dada, una dosificación más frecuente conducirá a una mayor acumulación de un fármaco.

50 Los presentes inventores han deducido factores de acumulación estimados para MT como sigue:

Dosificación	Acumulación plasmática observada para MT	Acumulación relativa
Una vez al día	1,29 <sup>extrapolado</sup>	1
Dos veces al día	1,47	1,13
Tres veces al día	1,65	1,28

Como se explica a continuación, al administrar MT en forma reducida (LMT), puede ser deseable utilizar una cantidad total menor dentro del intervalo mencionado, en comparación con la forma oxidada (MT<sup>+</sup>).

55 Como se explica a continuación, cuando se administra la dosis de MT dividida en un mayor número de dosis/día, se puede desear utilizar una cantidad total menor dentro del intervalo mencionado, en comparación con una sola dosis diaria, o una menor cantidad de dosis por día.

*Dosificación de compuestos modificadores de la neurotransmisión*

60

La dosificación del compuesto modificador de la neurotransmisión usada en los tratamientos combinados de FTD será generalmente coherente con la que se administra normalmente cuando se administra el mismo compuesto para el tratamiento de la EA, aunque pueden usarse dosificaciones más bajas o más altas de acuerdo con los límites de seguridad del fármaco en cuestión. Algunas dosificaciones normales para tratamientos comunes se resumen a continuación. Sin embargo, se apreciará que también pueden ser apropiadas otras dosificaciones, por ejemplo, para formulaciones o modos de administración atípicos (por ejemplo, formulaciones de liberación prolongada o versiones de "parche").

5 Donepezil: Por lo general, se administra una dosis de 10 mg una vez al día después de que los pacientes hayan recibido una dosis diaria de 5 mg durante al menos 4 a 6 semanas. Se puede administrar una dosis de 23 mg una vez al día después de que los pacientes hayan recibido una dosis de 10 mg una vez al día durante al menos 3 meses.

10 Rivastigmina: La dosis recomendada de cápsulas de tartrato de rivastigmina en la EA es de 6 mg a 12 mg por día, dividida en dos veces al día (dosis diarias de 3 mg a 6 mg dos veces al día). Por tanto, una dosis inicial puede ser, por ejemplo, 4 mg por vía oral dos veces al día, preferentemente con las comidas de la mañana y de la noche.

15 Galantamina: Despues de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, si la dosis inicial es bien tolerada, puede utilizarse una dosis de mantenimiento de 8 mg dos veces al día. Se debe intentar un aumento adicional a 12 mg dos veces al día solo después de un mínimo de 4 semanas con la dosificación anterior. La dosis máxima es de 16 a 24 mg/día.

20 Memantine: Dosis inicial: 5 mg por vía oral una vez al día, luego ajustar de manera ascendente en 5 mg por semana. Dosis de mantenimiento: 5 mg una vez al día hasta 10 mg dos veces al día. Dosis máxima: 20 mg al día.

25 *Duración y efecto del tratamiento*

30 Para el tratamiento del síndrome de FTLD descrito en el presente documento, un régimen de tratamiento basado preferentemente se extenderá durante un período de tiempo sostenido. La duración particular quedaría a criterio del médico.

Por ejemplo, la duración del tratamiento puede ser:

35 Al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más.

Al menos 2, 3, 4, 5 años o más.

Entre 6 y 12 meses.

40 Entre 1 y 5 años.

En realizaciones preferidas, la duración puede ser tal que logre una detención o "reducción en la disminución" de uno o más criterios usados para evaluar la intensidad de los síndromes de FTLD. Por ejemplo, una reducción mínima en la disminución en el transcurso de un año puede ser al menos igual a los siguientes valores:

Escala	(a) Reducción preferida en la disminución	(b) Reducción más preferida en la disminución	(c) La reducción más preferida en la disminución
ACE-R (puntos)	3	8	12
FAQ (puntos)	1	2	5
FRTM (cm <sup>3</sup> )	0,2	0,5	1,5
MMSE (puntos)	1	2	4

45 Esto puede evaluarse mediante la comparación con controles adecuados o sujetos de control que reciben el mismo régimen utilizando un placebo. Por tanto, por ejemplo, cuando una población de control con FTLD muestra una disminución en ACE-R de 15 puntos (-15) durante un tiempo específico, tal como 1 año; una reducción preferida de 3 puntos en la disminución se mostraría como una disminución de -12 durante ese período.

50 En otras realizaciones, el tratamiento puede ser suficiente para detener la disminución o, de hecho, mostrar algún beneficio cognitivo.

55 Para la profilaxis, el tratamiento puede continuar.

En todos los casos, la duración del tratamiento generalmente estará sujeta al consejo y revisión del médico.

*Formas de dosificación oral*

- 5 Los compuestos de principio activo descritos en el presente documento (tratamientos de MT y/o EA) pueden usarse en los aspectos y realizaciones de la invención en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto. Preferentemente, se administran a un sujeto/paciente por vía oral.
- 10 Así, en un aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende (como principios activos):
- (i) un primer compuesto que es un compuesto de metiltioninio (MT) en combinación; y (ii) un segundo compuesto, segundo compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro.
- 15 La composición farmacéutica puede adaptarse para tratar los síndromes de FTLD como se describe en el presente documento.
- 20 El compuesto de MT y el compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro se seleccionan preferentemente de los ejemplos dados en el presente documento, por ejemplo, a modo de ejemplo no limitativo, un compuesto de LMT en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa.
- 25 Experimentos preliminares de los presentes inventores han demostrado que estos tipos de compuestos son físicamente compatibles.
- 30 Las composiciones se pueden caracterizar porque son composiciones unitarias para la administración oral a un ser humano, por ejemplo, en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, etc., como se describe con más detalle a continuación.
- 35 Los compuestos pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces, de acuerdo con las dosis de ejemplo y los efectos deseados descritos en el presente documento.
- Por ejemplo, el compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro puede estar presente de la siguiente manera:
- 35 Donepezil: entre 5 y 23 mg, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 23 mg.
- Rivastigmina: entre 3 y 12 mg, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 mg.
- 40 Galantamina: entre 4 y 24 mg, por ejemplo, 4, 8, 12, 16, 20, 24 mg.
- Memantine: entre 5 y 20 mg, por ejemplo, 5, 10, 15, 20 mg.
- 45 Por ejemplo, el MT puede estar presente de la siguiente manera:
- 45 Una unidad de dosificación ilustrativa puede contener de 0,5 a 60 mg.
- Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 0,5 a 10 mg.
- 50 Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 1 a 10 mg de MT.
- Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 2 a 9 mg de MT.
- 55 Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 3 a 8 mg de MT.
- Una unidad de dosificación preferida adicional puede contener de 3,5 a 7 mg de MT.
- Una unidad de dosificación preferida adicional puede contener de 4 a 6 mg de MT.
- 60 En algunas realizaciones, la cantidad es aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg de MT.
- Como se ha explicado anteriormente, el factor de peso de MT para LMTM es 1,67. Dado que es conveniente utilizar cantidades unitarias o fraccionarias simples de principios activos, las unidades de dosificación de LMTM ilustrativas no limitantes pueden incluir 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 mg, etc.

Como se ha explicado anteriormente, el factor de peso de MT para MTC.5H<sub>2</sub>O es 1,44. Dado que es conveniente utilizar cantidades unitarias o fraccionarias simples de principios activos, las unidades de dosificación de MTC.5H<sub>2</sub>O ilustrativas no limitantes pueden incluir 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 40, 50, 60, 70, 80 mg, etc.

- 5 Cuando la composición deba tomarse dos veces al día, cualquiera de estas cantidades puede reducirse en un factor de 2.
- Ejemplos no limitantes incluyen 4 mg de LMTM más 10 o 20 mg de donepezil.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 4 mg de LMTM más 6 o 12 mg de rivastigmina.  
 10 Ejemplos no limitantes incluyen 4 mg de LMTM más 5, 10 o 20 mg de memantina.
- Ejemplos no limitantes incluyen 10 mg de LMTM más 10 o 20 mg de donepezil.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 10 mg de LMTM más 6 o 12 mg de rivastigmina.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 10 mg de LMTM más 5, 10 o 20 mg de memantina.  
 15 Ejemplos no limitantes incluyen 30 mg de LMTM más 10 o 20 mg de donepezil.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 30 mg de LMTM más 6 o 12 mg de rivastigmina.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 30 mg de LMTM más 5, 10 o 20 mg de memantina.
- 20 Ejemplos no limitantes incluyen 50 mg de LMTM más 10 o 20 mg de donepezil.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 50 mg de LMTM más 6 o 12 mg de rivastigmina.  
 Ejemplos no limitantes incluyen 50 mg de LMTM más 5, 10 o 20 mg de memantina.
- 25 En general, las composiciones farmacéuticas de la invención (por ejemplo, la formulación, preparación, medicamento) comprenderán un compuesto o compuestos como se describen en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas farmacéuticas, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.
- 35 En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica que comprende el compuesto(s), como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.  
 40 En algunas realizaciones, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.
- 45 En algunas realizaciones, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.  
 Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véanse, por ejemplo, *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 2<sup>a</sup> edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, Estados Unidos), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>a</sup> edición, pub. Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2<sup>a</sup> edición, 1994.
- 50 En algunas realizaciones, la unidad de dosificación es un comprimido.  
 En algunas realizaciones, la unidad de dosificación es una cápsula.  
 En algunas realizaciones, dichas cápsulas son cápsulas de gelatina.  
 En algunas realizaciones, dichas cápsulas son cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).  
 55 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la materia de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto(s) con un vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el compuesto(s) con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y luego dando forma al producto, en caso necesario.
- 60 En algunas realizaciones, el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable es o comprende uno o ambos de un glicérido (por ejemplo, Gelucire 44/14®; glicéridos lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200® al 2%; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).  
 65 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto(s) de la invención, están en

forma de dosificación sólida. La composición comprende además preferentemente al menos un diluyente adecuado para la compresión en seco. La composición farmacéutica se caracteriza porque el compuesto(s) existe en una forma sustancialmente estable.

5 La composición farmacéutica generalmente también incluirá un lubricante. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, glicerilbehaptato, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, los disponibles bajo la marca registrada Carbowax de Union Carbide, Inc., Danbury, CT), laurilsulfato de sodio, estearato de laurilo de magnesio, mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio y aceite vegetal hidrogenado. Los lubricantes preferidos incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. El más preferido como lubricante es el estearato de magnesio. Los lubricantes comprenden generalmente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 5,0 % del peso total del comprimido (sin recubrir). La cantidad de lubricante empleada es generalmente de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 2,0 %, preferentemente de un 0,5 a un 2,0 % p/p.

10 15 Además del diluyente(s) y lubricante(s), también pueden estar presentes otros excipientes convencionales en las composiciones farmacéuticas de la invención. Dichos excipientes adicionales incluyen desintegrantes, aglutinantes, agentes aromatizantes, colores y fluidificantes. Algunos excipientes pueden tener múltiples funciones, por ejemplo, como aglutinante y desintegrante de comprimidos.

20 25 30 Puede estar presente un desintegrante de comprimidos en una cantidad necesaria para lograr una disolución rápida. Los desintegrantes son excipientes que se oponen a las fuerzas físicas de la unión de partículas en un comprimido o cápsula cuando la forma de dosificación se coloca en un entorno acuoso. Ejemplos de desintegrantes incluyen polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (crosfarmelosa de sodio) y almidón pregelatinizado. Generalmente, la cantidad de desintegrante puede ser de un 0 a aproximadamente un 25 % p/p, más comúnmente desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % p/p, y normalmente menos de un 10 % o menos de un 5 % p/p, de la composición.

35 Los aglutinantes son excipientes que contribuyen a la adhesión de partículas en una formulación sólida. Ejemplos de aglutinantes incluyen derivados de celulosa (carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina) y azúcares tales como lactosa, sacarosa, dextrosa, glucosa, maltodextrinas y manitol, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón pregelatinizado, ácidos algínicos y sales de los mismos tales como alginato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, polietilenglicol, carragenina y similares. En general, la cantidad de aglutinante puede variar ampliamente, por ejemplo, de un 0 % a un 95 % p/p de la composición. Como se señala con anterioridad, los excipientes pueden tener múltiples funciones.

40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 Por ejemplo, el diluyente para comprimidos también puede servir como aglutinante.

Los fluidificantes son sustancias que se añaden a un polvo para mejorar su fluididad. Ejemplos de fluidificantes incluyen estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal (tal como las clases vendidas como Aerosil), almidón y talco. Los fluidificantes pueden estar presentes en la composición farmacéutica a un nivel de un 0 a aproximadamente un 5 % p/p. De nuevo, sin embargo, cabe señalar que los excipientes pueden tener múltiples funciones. El lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, también puede funcionar como deslizante.

Ejemplos de colores que pueden incorporarse a las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen dióxido de titanio y/o tintes adecuados para alimentos tales como los conocidos como tintes FD&C y agentes colorantes naturales. Es poco probable que se use un agente colorante en la mezcla de polvo que se comprime de acuerdo con los aspectos de la invención discutidos anteriormente, pero puede formar parte de un recubrimiento aplicado a la composición, como se describe a continuación, en cuyo caso, el agente colorante puede estar presente en el recubrimiento con película en una cantidad de hasta aproximadamente un 2,0 % p/p.

El comprimido está convenientemente recubierto con un recubrimiento con película convencional que imparte resistencia, facilidad de deglución y un aspecto elegante del producto final. Se conocen en la materia muchos materiales de recubrimiento con película poliméricos. Un material de recubrimiento con película preferido es hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) o alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (PVA). HPMC y PVA pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Colorcon, en formulaciones de recubrimiento que contienen excipientes que sirven como coadyuvantes de recubrimiento, bajo la marca registrada Opadry. Las formulaciones de Opadry también pueden contener talco, polidextrosa, triacetina, polietilenglicol, polisorbato 80, dióxido de titanio y uno o más tintes o lacas. También se pueden usar otros polímeros formadores de película adecuados, incluyendo hidroxipropilcelulosa, copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo, y copolímeros de acrilato-metacrilato. El uso de un recubrimiento con película es beneficioso para facilitar la manipulación y porque un núcleo sin recubrimiento de color azul puede manchar el interior de la boca durante la deglución. El recubrimiento también mejora la estabilidad a la luz de la forma de dosificación.

El recubrimiento de los comprimidos se puede realizar convenientemente usando una paila de recubrimiento convencional. En realizaciones preferidas del proceso, la paila de recubrimiento se calienta previamente con aire de entrada calentado hasta que la temperatura de escape alcanza los 35-55 °C, más preferentemente 40-50 °C. Por lo general, esto puede requerir la aplicación de aire de entrada calentado a una temperatura de entrada de 45-75 °C,

preferentemente de 50-65 °C, durante 10-15 minutos. A continuación, se añaden los núcleos de los comprimidos que contienen el principio activo (por ejemplo, LMTM) a la paila de recubrimiento y se aplica el recubrimiento de película acuosa. La tasa de pulverización se controla de modo que la temperatura del lecho se mantenga a 38-48 °C, más preferentemente a 42-44 °C, hasta que se haya logrado la ganancia de peso deseada (peso del recubrimiento).

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, programada o sostenida; o una combinación de las mismas.

- 10 Un producto de liberación inmediata permite que el ingrediente o la fracción activa se disuelva en el tracto gastrointestinal, sin provocar ningún retraso o prolongación de la disolución o absorción del fármaco. Los requisitos para la prueba de disolución de productos de liberación inmediata se establecen en la Guidance for Industry (CDER 1997) "Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms", (CDER 1997) "Immediate release solid oral dosage forms - Scale up and Post approval Changes", ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products. Los métodos de prueba de disolución más comúnmente empleados como se describen en la USP y la Farmacopea Europea (6<sup>a</sup> edición) son el método de cesta (USP 1) y el método de paleta (USP 2). Los métodos descritos son simples, sólidos, bien estandarizados y utilizados en todo el mundo. Son lo suficientemente flexibles como para permitir pruebas de disolución para varios productos farmacéuticos. Los siguientes parámetros que influyen en el comportamiento de disolución pueden, por ejemplo, ser relevantes para seleccionar las condiciones de prueba de disolución *in vitro* apropiadas para un producto oral sólido de liberación inmediata: aparato, velocidad de agitación, medio de disolución y temperatura.

#### *Composiciones de MT solo*

- 25 Para composiciones que contienen solo MT como principio activo, en algunas realizaciones, la cantidad de MT en la unidad será de alrededor de 0,5 a 10 mg.

Una unidad de dosificación ilustrativa puede contener de 1 a 10 mg de MT.

- 30 Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 2 a 9 mg de MT.

Una unidad de dosificación ilustrativa adicional puede contener de 3 a 8 mg de MT.

Una unidad de dosificación preferida adicional puede contener de 3,5 a 7 mg de MT.

- 35 Una unidad de dosificación preferida adicional puede contener de 4 a 6 mg de MT.

En algunas realizaciones, la cantidad es aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg de MT.

- 40 Usando los factores de peso descritos o explicados en el presente documento, un experto en la materia puede seleccionar cantidades apropiadas de un compuesto que contiene MT para usar en formulaciones orales.

Como se ha explicado anteriormente, el factor de peso de MT para LMTM es 1,67. Dado que es conveniente utilizar cantidades unitarias o fraccionarias simples de principios activos, las unidades de dosificación de LMTM ilustrativas no limitantes pueden incluir 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18 mg, etc.

Como se ha explicado anteriormente, el factor de peso de MT para MTC.5H<sub>2</sub>O es 1,44. Dado que es conveniente utilizar cantidades unitarias o fraccionarias simples de principios activos, las unidades de dosificación de MTC.5H<sub>2</sub>O ilustrativas no limitantes pueden incluir 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20 mg, etc.

#### *Kits de partes*

50 Composiciones de dosificación descritas en el presente documento (por ejemplo, un compuesto que contiene MT y/o un compuesto que modifica directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro) más, opcionalmente, otros ingredientes, se puede proporcionar en un paquete marcado junto con instrucciones para usar en los tratamientos combinados descritos en el presente documento

En una realización, el paquete es un frasco, como son bien conocidos en la materia farmacéutica. Un frasco típico puede estar hecho de HDPE (polietileno de alta densidad) de grado farmacopeico con un cierre de presión de HDPE a prueba de niños y contener desecante de gel de sílice, que está presente en sobres o botes. El frasco en sí puede comprender una etiqueta y estar empaquetado en un recipiente de cartón con instrucciones para usar y, opcionalmente, una copia adicional de la etiqueta.

60 En una realización, el envase o envoltura es un blíster (preferentemente uno que tenga una cavidad de aluminio y una hoja de aluminio) que, por tanto, es sustancialmente impermeable a la humedad. En este caso, el envase puede ser empaquetado en un recipiente de cartón con instrucciones para usar y etiqueta en el recipiente.

- 5 Dicha etiqueta o instrucciones pueden proporcionar información sobre el síndrome de FTLD relevante para el que está destinado el medicamento. Dicha etiqueta o instrucciones pueden proporcionar información que indique al usuario que las composiciones que contienen deben usarse en un tratamiento combinado descrito en el presente documento
- 10 Dicha etiqueta o instrucciones pueden proporcionar información con respecto a la dosis diaria máxima permitida de las composiciones como se describe en el presente documento, por ejemplo, basado en una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.
- 15 Dicha etiqueta o instrucciones pueden proporcionar información sobre la duración sugerida del tratamiento, como se describe en el presente documento.
- Mezclas de compuestos de MT oxidados y reducidos*
- 20 Los compuestos de MT para usar en la presente invención pueden incluir mezclas de la forma oxidada y reducida. En particular, los compuestos que contienen LMT pueden incluir compuestos oxidados (MT<sup>+</sup>) como 'impurezas' durante la síntesis, y también pueden oxidarse (por ejemplo, autooxidarse) después de la síntesis para dar las formas oxidadas correspondientes. Por tanto, es probable, si no es inevitable, que las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención contendrán, como impureza, al menos algo del correspondiente compuesto oxidado. Por ejemplo, una sal de "LMT" puede incluir de un 10 a un 15 % de sal de MT<sup>+</sup>.
- 25 *Sales y solvatos*
- 30 Aunque los compuestos que contienen MT descritos en el presente documento son en sí mismos sales, también se pueden proporcionar en forma de una sal mixta (es decir, el compuesto de la invención en combinación con otra sal). Se pretende que dichas sales mixtas estén abarcadas por la expresión "y sales farmacéuticamente aceptables del mismo". A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye las sales del mismo.
- 35 Los compuestos de la invención también se pueden proporcionar en forma de solvato o hidrato. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, un pentahidrato, etc. A menos que se especifique de otro modo, cualquier referencia a un compuesto también incluye solvato y cualquier forma hidrato del mismo.
- 40 Naturalmente, los solvatos o hidratos de sales de los compuestos también están abarcados por la presente invención.
- 45 En el presente documento se citan varias patentes y publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la materia al que pertenece la invención.
- 50 En toda la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas.
- 55 Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/una", y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos y similares.
- 60 En el presente documento los intervalos a menudo se pueden expresar como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización.
- 65 Todos los subtítulos en el presente documento se incluyen solo por comodidad, y no deben interpretarse como que limitan la divulgación de ninguna manera.
- La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a las siguientes Figuras y Ejemplos no limitantes. Otras realizaciones de la invención se les ocurrirán a los expertos en la materia a la luz de estas.

La divulgación de todas las referencias citadas en el presente documento, en la medida en que pueda ser utilizado por los expertos en la materia para realizar la invención, se incorpora en el presente documento por referencia cruzada.

5 **Figuras**

- La Figura 1 muestra el diseño del estudio del ensayo clínico controlado aleatorizado de grupos paralelos de 52 semanas para el tratamiento de bvFTD con LMTM.
- 10 La figura 2 muestra la disposición del estudio. Originalmente se evaluó la selección de 369 pacientes. 149 fallaron en la selección, con un 75 % excluido en la selección previa y un 25 % excluido en la selección. Esto dejó 220 pacientes inscritos y asignados al azar.
- 15 La Figura 3 muestra los cambios en los modelos de análisis principales para ACE-R, FAQ y volumen encefálico total. No se detectaron diferencias entre las dos dosificaciones del compuesto de MT (LMTM a 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día).
- 20 La Figura 4 muestra que la disminución observada en ACE-R y MMSE a 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día fue significativamente menor que los controles históricos.
- 25 La Figura 5 muestra el análisis ACE-R: modelo ANCOVA para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- 30 La Figura 6 muestra el análisis ACE-R: modelo MMRM para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- 35 La figura 7 muestra el análisis FAQ: modelo ANCOVA para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- 40 La Figura 8 muestra el análisis FAQ: modelo MMRM para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- La Figura 9 muestra el análisis de volumen frontotemporal: modelo ANCOVA para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- La Figura 10 muestra el volumen frontotemporal: modelo MMRM para los efectos del compuesto de MT, teniendo en cuenta el estado de medicación conjunta para la EA.
- 45 La Figura 11 muestra un cromatograma de HPLC de LMTM con memantina, mostrando LMT a los 5,5 minutos y MT a los 14 minutos (véase el Ejemplo 11).

**Ejemplos**

**Ejemplo 1 - suministro y formulación de compuestos que contienen MT**

- 45 Los métodos para la síntesis química de los compuestos que contienen MT descritos en el presente documento son conocidos en la materia. Por ejemplo:
- La síntesis de los compuestos 1 a 7 se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2012/107706, o métodos análogos a aquellos.
- 50 La síntesis del compuesto 8 se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2007/110627, o un método análogo a aquéllos.
- 55 La síntesis del compuesto 9 (MTC) es bien conocida en la materia. En los documentos WO2006/032879 y WO2008/007074 se proporcionan ejemplos de síntesis de MTC de alta pureza.

La síntesis de los compuestos 10 a 13 se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2007/110630, o métodos análogos a aquellos.

60 **Ejemplo 2 - disponibilidad de compuestos terapéuticos para la EA**

- 65 Los compuestos que modifican directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro útiles en la presente invención están disponibles comercialmente como inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) o antagonistas del receptor de NMDA.
- Ejemplos de AChEI incluyen tacrina (Cognex™, First Horizon), donepezil (Aricept™, Eisai/Pfizer), rivastigmina

(Exelon<sup>TM</sup>, Novartis) y galantamina (Razadyne<sup>TM</sup>, anteriormente Reminyl<sup>TM</sup>, Ortho-McNeil). La memantina está disponible como Ebixa<sup>TM</sup> o Namenda<sup>TM</sup>, por ejemplo, de Forest.

**Ejemplo 3 - ensayo de fase 3 del inhibidor de la agregación de tau y TDP-43, bis(hidrometanosulfonato) de leucometiltioninio (LMTM), para el tratamiento de la demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD).**

*Demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD, por sus siglas en inglés).*

La FTD es la segunda forma más común de demencia de inicio en la juventud después de la enfermedad de Alzheimer y comprende aproximadamente de un 10-20 % de todas las demencias en todo el mundo. La FTD ocurre en aproximadamente tres a 15 por cada 100 000 personas de entre 55 y 65 años. La enfermedad tiene un inicio lento y sutil: es familiar en un 30-50 % de los pacientes y afecta a hombres y mujeres casi por igual. Los principales síndromes clínicos son la variante conductual y las variantes del lenguaje (demencia semántica y afasia progresiva no fluida [PNFA, por sus siglas en inglés]):

Prevalencia del subtipo de síndrome clínico

- bvFTD 1,47 en 10.000

- SD 0,16 en 10.000

- PNFA 0,25 en 10.000

El espectro patológico de la FTLD muestra un 36-50 % de tau (FTLD-Tau) y un 50 % de TDP-43 (FTLD-TDP). Se cree que ambas patologías se pueden tratar con LMTM. La bvFTD fue seleccionada como la FTD diana ya que proporcionó la mayor viabilidad para reclutar en un plazo de 18 meses.

La Figura 1 muestra el diseño del estudio del ensayo clínico controlado aleatorizado de grupos paralelos de 52 semanas.

**30 Selección de dosis: 4 mg dos veces al día como grupo de control**

Se sabe que LMTM está asociado con la decoloración de la orina y las heces. Para evitar el desenmascaramiento, se seleccionó 4 mg dos veces al día como grupo de control, siendo la dosis más baja que tiene una decoloración comparable en estudios de dosis repetidas de 14 y 25 días en voluntarios sanos.

**35 Selección de dosis: Grupo de tratamiento activo**

Se seleccionó una dosis activa de LMTM de 100 mg dos veces al día (200 mg/día), guiado por la experiencia en un ensayo de fase 2 para el tratamiento de EA leve/moderada usando MTC (véase el documento WO2009/044127).

**40 Ejemplo 4 - criterios de valoración del ensayo**

Los siguientes criterios de valoración definidos para el ensayo de fase 3:

**45 Criterios de valoración principal:**

(1) Examen cognitivo de Addenbrooke - revisado (ACE-R, por sus siglas en inglés) y (2) Cuestionario de actividades funcionales [FAQ, por sus siglas en inglés] o MRI (con corrección de Bonferroni Holme)

**50 Criterios de valoración secundarios:**

Escala de calificación de la demencia frontotemporal (FRS, por sus siglas en inglés); Alzheimer's Disease Cooperative Society-Clinical Global Impression of Change [ADCS-CGIC]; Escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS Partes II y III, por seguridad).

**55 Criterios de valoración exploradores:**

ACE-III, como ACE-R ahora retirado; MMSE; Efecto de LMTM en sujetos con mutaciones genéticas conocidas asociadas con la bvFTD

**60 Ejemplo 5 - análisis de potencia y tamaño de la muestra**

Se eligió ACE-R como criterio de valoración principal para el cálculo de la potencia estadística. Sin embargo, un requisito adicional era que los casos tuvieran evidencia de atrofia en la resonancia magnética ( $\geq$  Kipps 2), ya que era poco probable que los casos con Kipps  $< 2$  y PET anormal progresaran más de 12 m (Mioshi *et al.* (2006) Int J Geriat Psych 21:1078-1085; Kipps Neurology (2008) 70:2046-2052).

Lo que supone un cambio en la puntuación total de ACE-R desde el inicio hasta la semana 52 de  $13,4 \pm 13,8$ . Con una muestra de 180 (90 por grupo de tratamiento), para una reducción estimada de un 50 % en la disminución proyectada (6,7 unidades), habría un 90 % de potencia para detectar un tratamiento diferente de 6,7 unidades (o una reducción de un 50 % en la disminución proyectada) con un nivel de significancia bilateral de 0,05.

5

#### **Ejemplo 6 - criterios de inclusión principales**

- 10 1 Diagnóstico de probable bvFTD de acuerdo con International Consensus Criteria for bvFTD (Rascovsky *et al.*, 2011, Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134:2456-2477)
- 15 2 Puntuación centralizada de atrofia frontotemporal de 2 o más (Kipps *et al.*, 2007, Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dementia Geriatr. Cognit. Disord.* 23:334-342)
- 20 3 MMSE  $\geq 20$  en la visita de selección
- 20 4 Edad  $< 80$  años en la visita de selección
- 20 5 Puntuación isquémica de Hachinski modificada de  $\leq 4$  en la visita de selección
- 25 6 Informante/cuidador ( $\geq 2$  horas por día,  $\geq 3$  días a la semana)
- 25 7 tratamientos marcados para EA (inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina), cuando se tomaron, comenzaron  $\geq 3$  meses, con una dosis estable  $\geq 6$  semanas antes de la selección

#### **Ejemplo 7 - población ITT**

- 30 Inicialmente, se evaluó la selección de 369 pacientes. De éstos, 149 fallaron en la selección, con un 75 % excluido en la selección previa y un 25 % excluido en la selección. Esto dejó 220 pacientes inscritos y asignados al azar.
- La figura 2 muestra la disposición general del estudio.
- 35 La demografía de la población ITT fue la siguiente:

	Control (4 mg dos veces al día) (N = 111)	LMTM (100 mg dos veces al día) (N = 109)
<b>Edad (años)</b>		
Media (DT)	63,1 (7,35)	63,6 (7,52)
Mediana (intervalo)	63,0 (43-78)	64,0 (42-79)
<b>Sexo</b>		
Masculino	67 (60,4 %)	71 (65,1 %)
Femenino	44 (39,6 %)	38 (34,9 %)
<b>Raza</b>		
Blanca	102 (91,9 %)	99 (90,8 %)
Otra	9 (8,1 %)	10 (9,2 %)

Las características iniciales de la enfermedad de la población ITT fueron las siguientes:

	Control (4 mg dos veces al día) (N = 111)	LMTM (100 mg dos veces al día) (N = 109)
<b>Años desde el diagnóstico</b>		
Media (DT)	1,81 (2,187)	1,98 (2,456)
Mediana (intervalo)	0,93 (0,0-14,9)	1,14 (0-17,6)
<b>Estadio de Kipps n (%)</b>		
2	37 (33,6 %)	40 (38,5 %)
3	55 (50,0 %)	45 (43,3 %)
4	18 (16,4 %)	19 (18,3 %)
<b>Categoría de intensidad mediante MMSE n (%)</b>		

(continuación)

> 26	37 (33,6 %)	43 (41,3 %)
20-26	74 (66,4 %)	66 (58,7 %)
Mutaciones en regiones de codificación de genes Tau o TDP-43		
Presente/Ausente	1/26	0/29

**Ejemplo 8 - Modelo de análisis principal**

- 5 Los modelos de análisis principales para ACE-R, FAQ y el volumen encefálico total no mostraron diferencias entre 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día. Esto se muestra en la figura 3.

Tampoco hubo diferencia entre 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día en ADCS-CGIC, FRS, MMSE, UPDRS (resultado de seguridad)

10 Una posible explicación de esto es que tanto 4 mg dos veces al día como 100 mg dos veces al día tienen una eficacia similar, lo cual es coherente con los resultados separados observados en un ensayo de fase 3 en pacientes con EA leve a moderada para probar la seguridad y eficacia de LMTM [datos no mostrados].

15 Esa conclusión está respaldada por las observaciones de que la disminución observada en ACE-R y MMSE a 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día fue significativamente menor que los controles históricos. Esto se muestra en la figura 4 (bibliografía como sigue: Kipps, CM, Nestor, PJ, Dawson, CE, Mitchell, J, Hodges, JR (2008) Measuring progression in frontotemporal dementia: Implications for therapeutic interventions. *Neurology* 70:2046-2052; Mioshi, E, Hodges, JR (2009) Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dementia Geriatr. Cognit. Disord.* 28:419-426; Vercelletto, M, Boutoleau-Bretonniere, C, Volteau, C, Puel, M, Auriacombe, S et al. (2011) Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimers Dis* 23:749-759).

y la tabla siguiente.

	MMSE de referencia		Valor de p	Cambio de 12 meses en ACE-R		Valor de p
	Histórico	Estudio actual		Histórico	Estudio actual (4/100 mg dos veces al día)	
Kipps et al. (2008)	25,0 ± 0,7	24,6 ± 0,2	0,6523	15,3 ± 1,4 10,4 ± 1,4 10,7 ± 1,4	10,4 ± 1,4 10,7 ± 1,4	0,0067 0,0184
Mioshi y Hodges (2009)	25,6 ± 2,81	24,6 ± 0,2	0,3609	16,4 ± 3,1 10,4 ± 1,4 10,7 ± 1,4	10,4 ± 1,4 10,7 ± 1,4	0,0389 0,0469
Kipps et al. (2008)	25,0 ± 0,7	24,6 ± 0,2	0,6523	24,5 ± 0,4 3,4 ± 0,5 3,0 ± 0,7	3,4 ± 0,5 3,0 ± 0,7	0,0429 0,0314
Vercelletto et al. (2011)	25,0 ± 0,7	24,5 ± 0,2	0,5625	5,0 ± 1,0 3,4 ± 0,5 3,0 ± 0,7	3,4 ± 0,5 3,0 ± 0,7	0,0762 0,0507

25 **Ejemplo 9- efecto de la medicación conjunta con tratamientos para la EA**

Se evaluó el efecto de la medicación conjunta con tratamientos sintomáticos para la EA que modifican la neurotransmisión sináptica en el cerebro (inhibidores de la acetilcolinesterasa o el antagonista de NMDA "memantina"). Por brevedad, estos tratamientos pueden denominarse "AChEI/Mem" a continuación.

30 El número total de sujetos analizados fue 214, de los cuales 44 habían estado recibiendo AChEI/Mem (es decir, un 21 %). Los sujetos se dividieron en términos de intensidad, con 52, 82 y 80 teniendo valores MMSE de < 22, 22-26 y > 26, respectivamente. Geográficamente, estos pacientes eran de Europa (87 %), Estados Unidos (80 %) o Asia (13 %).

Variable para mITT		N	%
Med. conjunta para EA	con AChEI/Mem	44	21 %
	sin AChEI/Mem	170	79 %
Intensidad	MMSE < 22	52	24 %
	MMSE 22-26	82	38 %
	MMSE > 26	80	38 %
Geográfica	Europa	100	47 %
	América	86	40 %
	Asia	28	13 %

Inesperadamente, se encontró que el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA eran covariables significativas.

- 5 Por lo tanto, se llevaron a cabo más análisis exploratorios a posteriori especificados previamente teniendo en cuenta estas covariables. Estos se describen a continuación e indican que existen beneficios significativos (medidos en ACE-R) en pacientes que toman LMTM en combinación con tratamientos para EA no aprobados (AChEI/Mem) frente a LMTM solo. También parecía haber beneficios de apoyo direccional en FAQ, MMSE y volumen frontotemporal.
- 10 La Figura 5 muestra el análisis ACE-R: Modelo ANCOVA que tiene en cuenta el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA. Los datos se muestran en la tabla siguiente.

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	6,52 (2,42)	0,0073
100 mg dos veces al día como complemento	9,69 (2,73)	0,0004
100 mg dos veces al día solo	1,35 (1,71)	0,4300

- 15 La Figura 6 muestra el análisis ACE-R: Modelo MMRM que tiene en cuenta el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA. Los datos se muestran en la siguiente tabla:

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	7,17 ± 3,25	0,0273
100 mg dos veces al día como complemento	5,65 ± 3,57	0,1132
100 mg dos veces al día solo	-1,12 ± 2,28	0,6228

- 20 La figura 7 muestra el análisis FAQ: Modelo ANCOVA que tiene en cuenta el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA. Los datos se muestran en la siguiente tabla:

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	2,15 ± 1,21	0,0777
100 mg dos veces al día como complemento	1,90 ± 1,37	0,1649
100 mg dos veces al día solo	-0,11 ± 0,87	0,9017

- 25 La figura 8 muestra el análisis FAQ: Modelo MMRM que tiene en cuenta el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA. Los datos se muestran en la siguiente tabla:

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	2,08 ± 1,31	0,1132
100 mg dos veces al día como complemento	2,36 ± 1,45	0,1039
100 mg dos veces al día solo	-0,03 ± 0,92	0,9747

- 25 La Figura 9 muestra el análisis de volumen frontotemporal: Modelo ANCOVA que tiene en cuenta las medicaciones conjuntas y la intensidad de la EA. Los datos se muestran en la siguiente tabla:

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	356 (237)	0,1337
100 mg dos veces al día como complemento	481 (258)	0,0628
100 mg dos veces al día solo	-98 (173)	0,5722

- 30 La Figura 10 muestra el análisis de volumen frontotemporal: Modelo MMRM que tiene en cuenta las medicaciones conjuntas y la intensidad de la EA. Los datos se muestran en la siguiente tabla:

(Comparaciones con respecto a 4 mg dos veces al día solo)	Media del efecto del tratamiento (se)	Valor de p
4 mg dos veces al día como complemento	240 (291)	0,4110
100 mg dos veces al día como complemento	278 (313)	0,3745
100 mg dos veces al día solo	-4 (207)	0,9831

La siguiente tabla muestra la comparación inicial de parámetros demográficos y clínicos en sujetos que toman y no toman tratamientos para la EA no aprobados:

	bvFTD (no tomando)	bvFTD (tomando)	Valor de p
Edad	63,6 ± 1,0	63,2 ± 0,6	0,7380
Sexo	34 % mujeres	45 % mujeres	0,2236
Tiempo desde el diagnóstico	1,7 ± 0,2	2,5 ± 0,4	0,0856
Región (América del Norte, Asia, UE)	39 %, 13 %, 48 %	45 %, 14 %, 41 %	0,6726
ACE-R	69,2 ± 1,1	67,1 ± 2,3	0,4817
FAQ	13,5 ± 0,6	13,7 ± 1,1	0,8666
MMSE	24,6 ± 0,3	23,9 ± 0,6	0,2960
FRS - total	0,47 ± 0,02	0,46 ± 0,05	0,8450
FRS - elementos de comportamiento	0,52 ± 0,02	0,50 ± 0,04	0,6928
FRS - elementos funcionales	0,45 ± 0,02	0,44 ± 0,03	0,8161

5 La siguiente tabla muestra que no hay diferencias significativas mostradas por una comparación inicial de los volúmenes encefálicos en sujetos que toman y no toman tratamientos para EA no aprobados

	bvFTD (no tomando) (n = 164)	bvFTD (tomando) (n = 43)	Valor de p
Volumen encefálico total (cm <sup>3</sup> )	975 (10)	937 (18)	0,0745
Volumen ventricular lateral (cm <sup>3</sup> )	53,3 (1,7)	50,9 (4,0)	0,5809
Volumen del hipocampo	3,12 (0,05)	3,06 (0,11)	0,6309
Volumen del cíngulo anterior	3,52 (0,06)	3,47 (0,13)	0,6874
Volumen del cíngulo posterior	2,61 (0,04)	2,58 (0,08)	0,7238

#### 10 Ejemplo 10 - conclusiones del ensayo

Aunque los resultados principales (basados en los criterios de valoración especificados previamente) no se lograron, se pueden hacer varias observaciones sobre los resultados.

15 En primer lugar, el perfil de seguridad (no mostrado) fue similar al observado en otros estudios que utilizaron compuestos de MT y no planteó preocupaciones importantes

20 En segundo lugar, se observó menos deterioro cognitivo (evaluado mediante ACE-R) con 4 mg dos veces al día y 100 mg dos veces al día de lo que se hubiera previsto a partir de estudios históricos. Esto podría explicarse si tanto los 4 mg dos veces al día (el grupo de "control") como los 100 mg dos veces al día (el grupo "activo") demostraron eficacia.

25 En tercer lugar, se encontró que el estado y la intensidad de la medicación conjunta para EA son covariables significativas. Los análisis exploradores a posteriori adicionales (especificados previamente) que tienen en cuenta estas covariables mostraron beneficios significativos en el ACE-R en pacientes que toman LMTM en combinación con tratamientos para la EA no aprobados (inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o memantina) frente a LMTM solo. También parecía haber beneficios de apoyo direccional en FAQ, MMSE y volumen frontotemporal

30 En resumen, en el contexto de la FTD, parece haber fuertes efectos de interacción entre LMTM y los tratamientos para la EA que modifican la neurotransmisión sináptica en el cerebro. Los resultados sugieren que se puede lograr un beneficio inesperado en el tratamiento de una FTD cuando se utilizan compuestos de MT en combinación con dichos tratamientos.

#### Ejemplo 11 - compatibilidad de compuestos de MT y tratamientos para la EA

35 Se estudió el efecto de combinar comprimidos de galantamina, memantina, donepezil o rivastigmina independientemente con LMTM y se analizó LMTM en la mezcla resultante.

40 Se añadió un comprimido de LMTM (100 mg) a un matraz aforado ámbar desgasificado de 200 ml junto con una dosis recetada de cada uno de los medicamentos de prueba, como se indica en la tabla siguiente, y 100 ml de diluyente (ácido fórmico desgasificado al 0,1 %). A los matraces se les dio argón en el espacio libre superior y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 40 minutos a 250 oscilaciones/minuto. Luego, las muestras se diluyeron hasta la marca de graduación con diluyente, se les dio argón en el espacio libre superior y se invirieron para mezclar. Se centrifugaron submuestras de la solución resultante a 13.000 rpm durante 5 minutos para eliminar

los excipientes no disueltos y se colocó el sobrenadante en un vial de HPLC ámbar y se inyectó en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) (Agilent 1260) para separar LMT y MT. Los máximos de LMT y MT se identificaron mediante absorbencia a 255 nm con tiempos de retención de 5,5 y 14 minutos, respectivamente (Figura 11). La recuperación de LMT y MT en los experimentos se muestra en la siguiente tabla.

LMTM	Adición de mezcla de comprimidos	LMT (área)	MT (área)	LMT (% de diferencia con respecto al control*)	MT (% de diferencia con respecto al control*)
100 mg de LMTM	ninguno	22465,7	390,5473		
100 mg de LMTM	12 mg de galantamina	22157,4	332,34845	-1,37	-14,90
100 mg de LMTM	10 mg de memantina	22642,3	336,01703	2,19	1,10
100 mg de LMTM	10 mg de donepezil	22058,4	313,9205	-2,58	-6,58
100 mg de LMTM	6 mg de rivastigmina	23302,4	320,62292	5,64	2,14

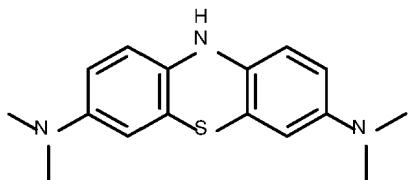
\* en comparación con el comprimido de LMTM mezclado en ausencia de AChEI o memantina

Se encontró menos de un 2 % del LMTM en la forma oxidada después del análisis de HPLC. La cantidad de MT oxidado no se incrementó después de mezclar con cualquiera de AChEI o memantina. Si LMTM redujera los AChEI o la memantina, entonces el mismo LMTM se oxidaría; esto no sucede.

Los experimentos anteriores ilustran que los compuestos de MT pueden combinarse con inhibidores de acetilcolinesterasa y/o memantina sin incompatibilidad aparente.

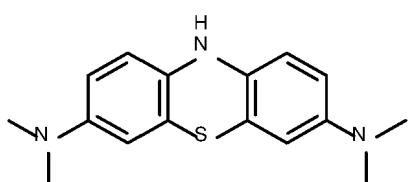
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un primer compuesto que es un compuesto de metiltioninio (MT) en combinación con un segundo compuesto, segundo compuesto que modifica la actividad de neurotransmisores de acetilcolina o de glutamato para modificar directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro para usar en un método de tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto humano, método que comprende administrar a dicho sujeto el primer compuesto en combinación con el segundo compuesto, en donde el compuesto de MT es una sal de:



o un hidrato o un solvato del mismo, y en donde el segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA.

- 15 2. Un compuesto que modifica la actividad de neurotransmisores de acetilcolina o de glutamato para modificar directamente la neurotransmisión sináptica en el cerebro de un sujeto, compuesto que es un inhibidor de acetilcolinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA. para usar en un método para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de metiltioninio (MT) en el tratamiento de un síndrome de FTLD en un sujeto, en donde el compuesto de MT es una sal de:



25 o un hidrato o un solvato del mismo.

- 25 3. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde:

- (a) el compuesto de MT y el compuesto modificador de la neurotransmisión se administran secuencialmente con 12 horas de diferencia entre sí; o  
 30 (b) el sujeto se trata previamente con el compuesto modificador de la neurotransmisión antes de comenzar el tratamiento con el compuesto de MT; o  
 (c) el compuesto de MT y el compuesto modificador de la neurotransmisión se administran simultáneamente, opcionalmente dentro de una única unidad de dosificación.

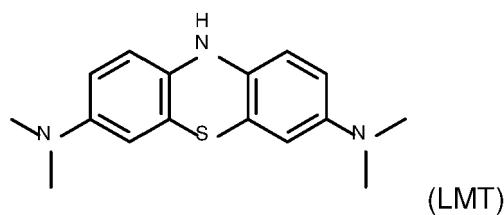
- 35 4. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- (a) el sujeto es uno a quien se le ha diagnosticado dicho síndrome de FTLD, o en donde dicho método comprende realizar dicho diagnóstico, y el tratamiento es terapéutico; o  
 40 (b) el sujeto es uno que se identifica como en riesgo de un síndrome de FTLD basado en análisis genéticos o familiares, y el tratamiento es profiláctico.

5. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto modificador de la neurotransmisión es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, que se selecciona opcionalmente de: donepezil, rivastigmina y galantamina.

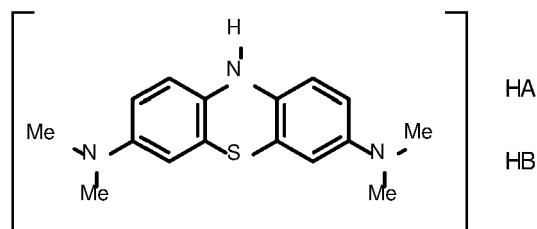
- 45 6. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto modificador de la neurotransmisión es un antagonista del receptor de NMDA, que es opcionalmente memantina.

- 50 7. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de MT es una sal de:

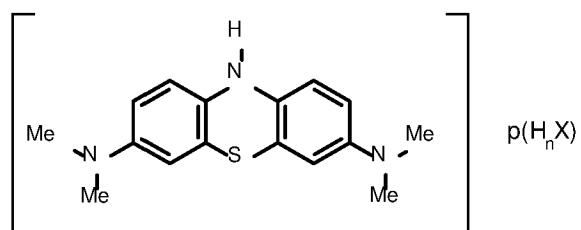


8. Un compuesto para usar, como se reivindica en la reivindicación 7, en donde:

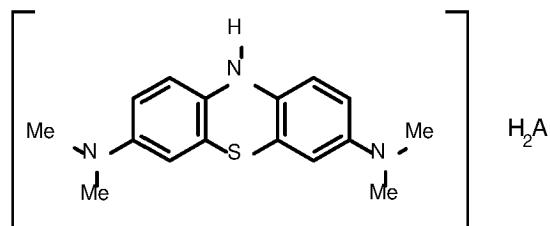
- 5 (a) el compuesto de MT tiene la fórmula siguiente, donde HA y HB son ácidos monopróticos diferentes:



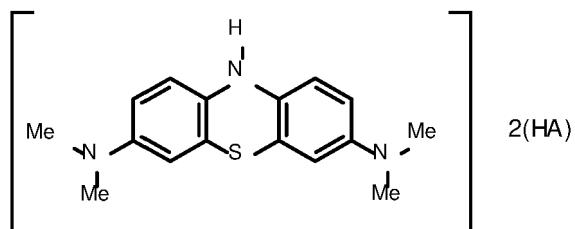
- 10 (b) el compuesto de MT tiene la fórmula siguiente:



- 15 en donde cada uno de  $H_nX$  es un ácido prótico, o  
(c) el compuesto de MT tiene la siguiente fórmula y  $H_2A$  es un ácido diprótico:



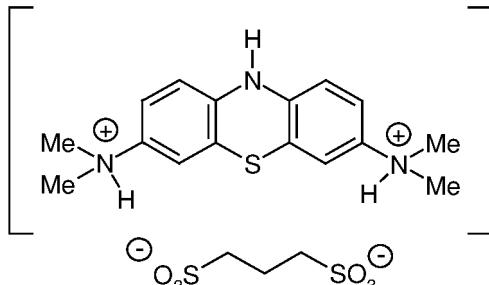
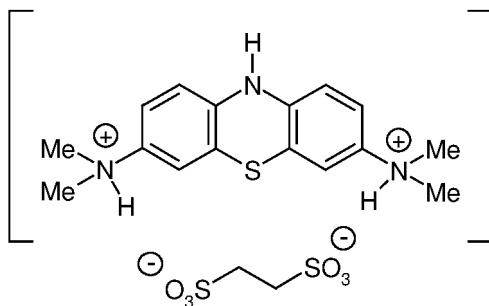
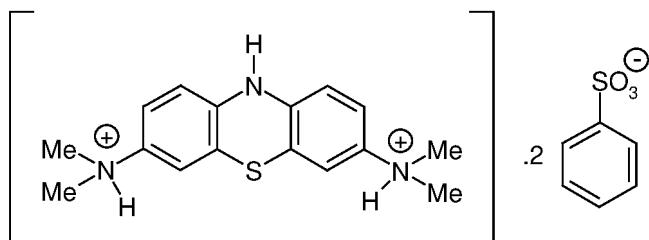
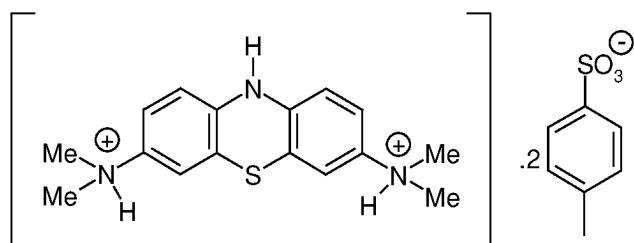
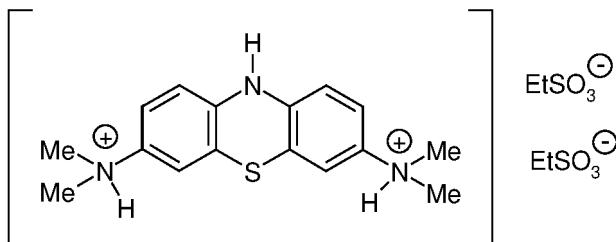
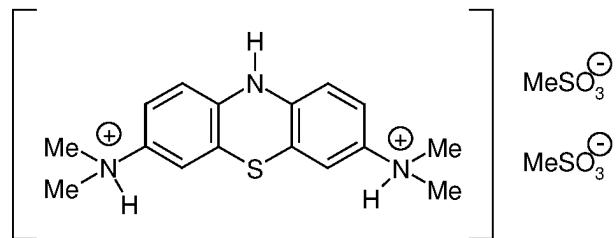
- 20 9. Un compuesto para usar, como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el compuesto de MT tiene la siguiente fórmula y es un ácido bismonoprótico:

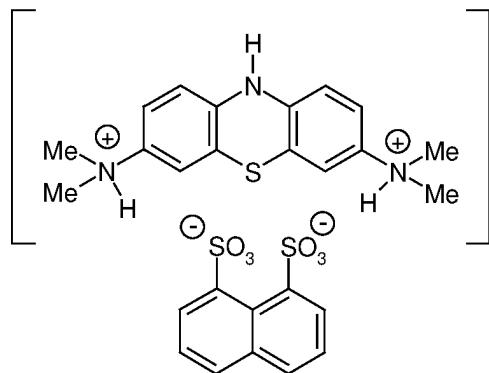


- 25 10. Un compuesto para usar, como se reivindica en la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el o cada ácido práctico es un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

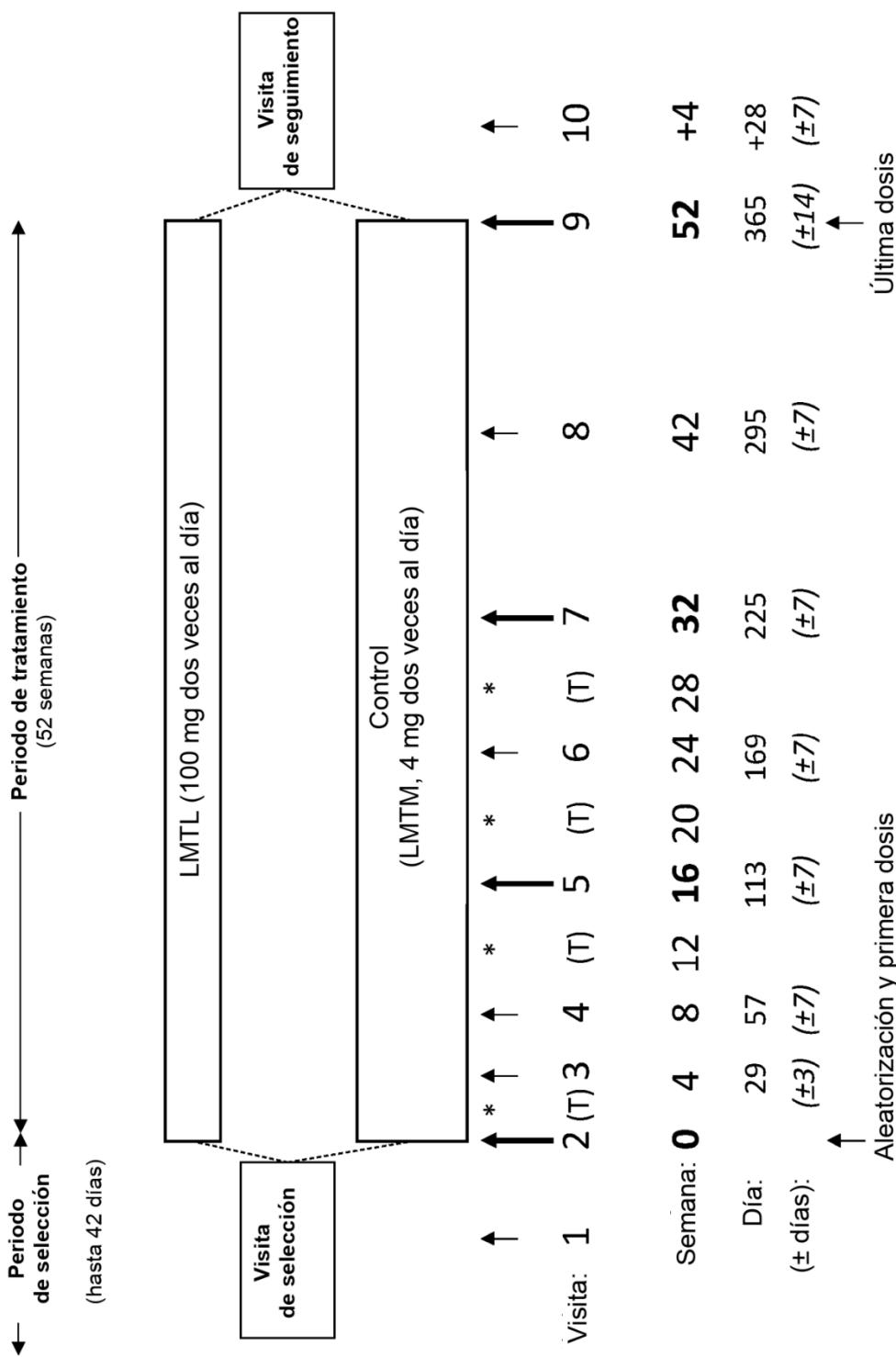
11. Un compuesto para usar, como se reivindica en la reivindicación 10, en donde el o cada ácido práctico se selecciona de  $H_2CO_3$ ;  $CH_3COOH$ ; ácido metanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

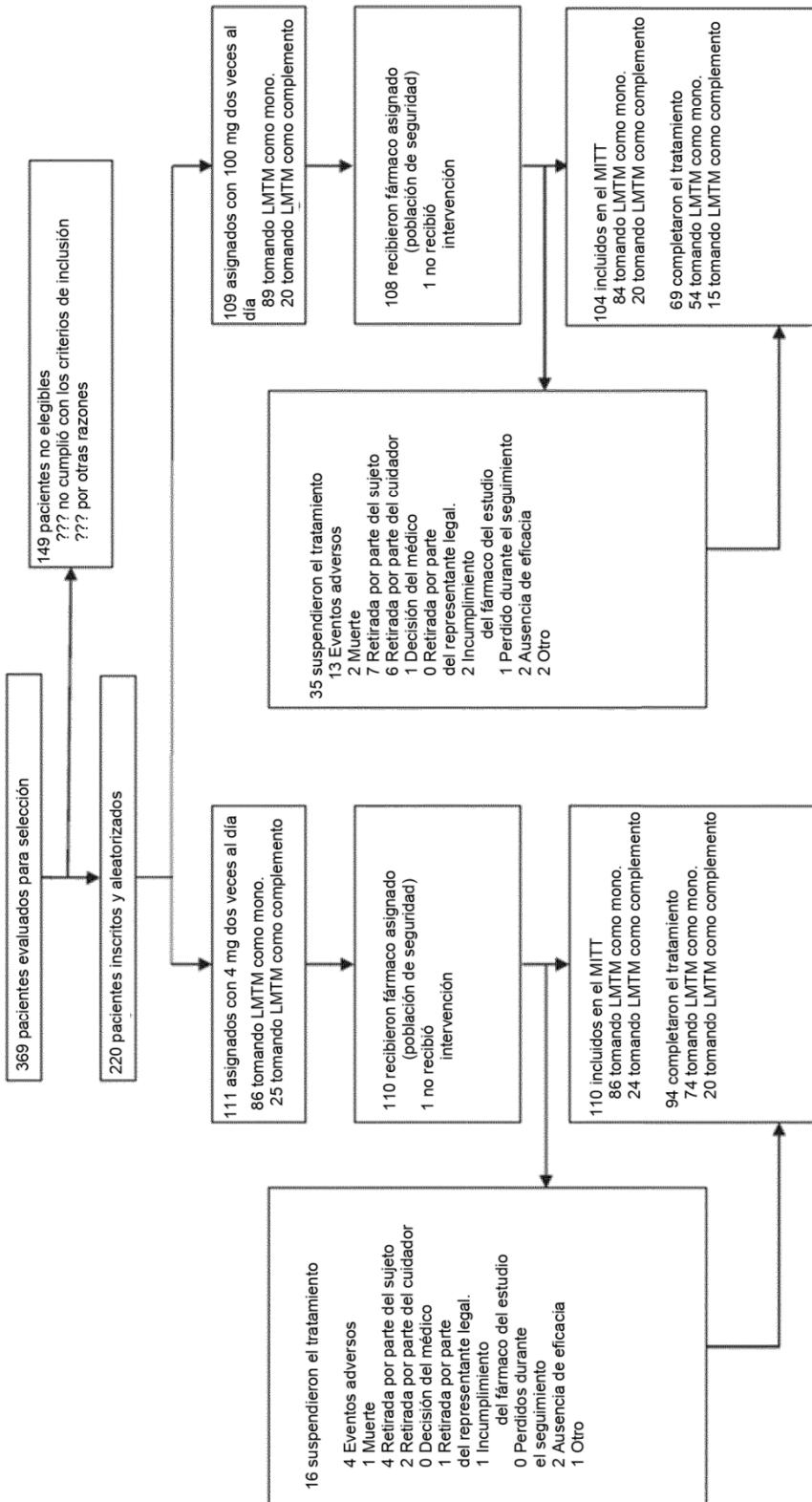
12. Un compuesto para usar, como se reivindica en la reivindicación 10, en donde el compuesto de MT se selecciona de la lista que consiste en:

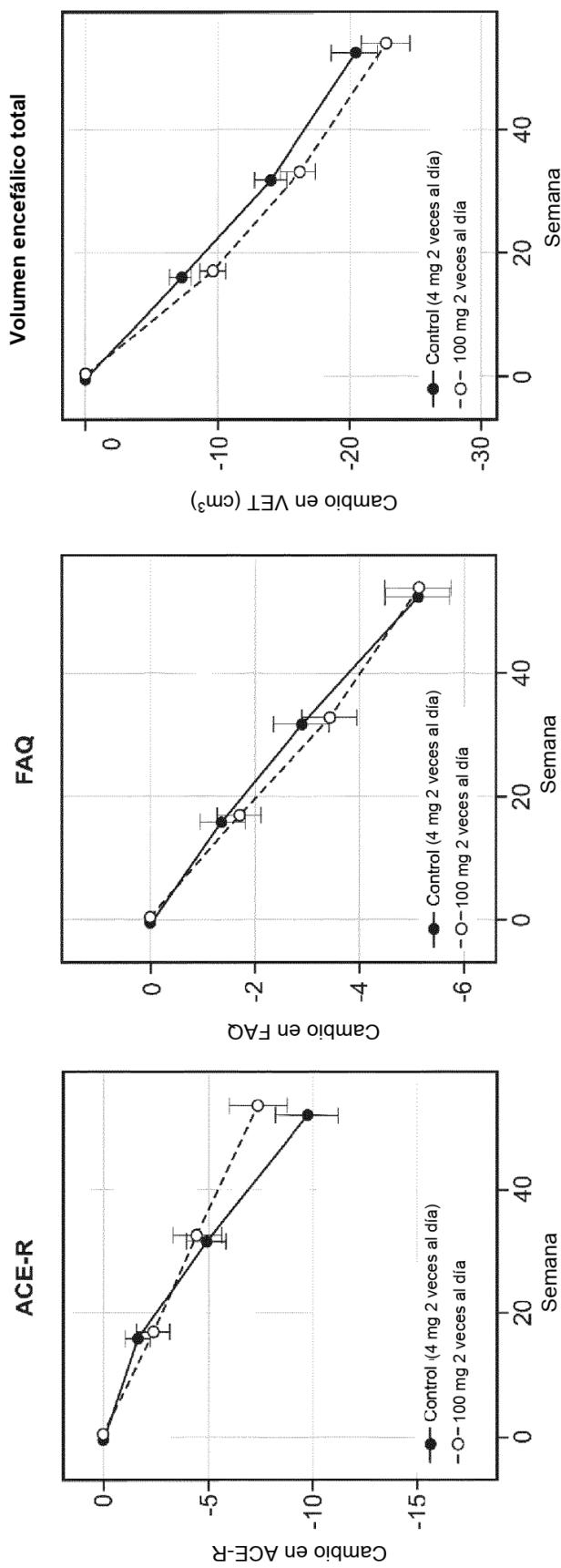


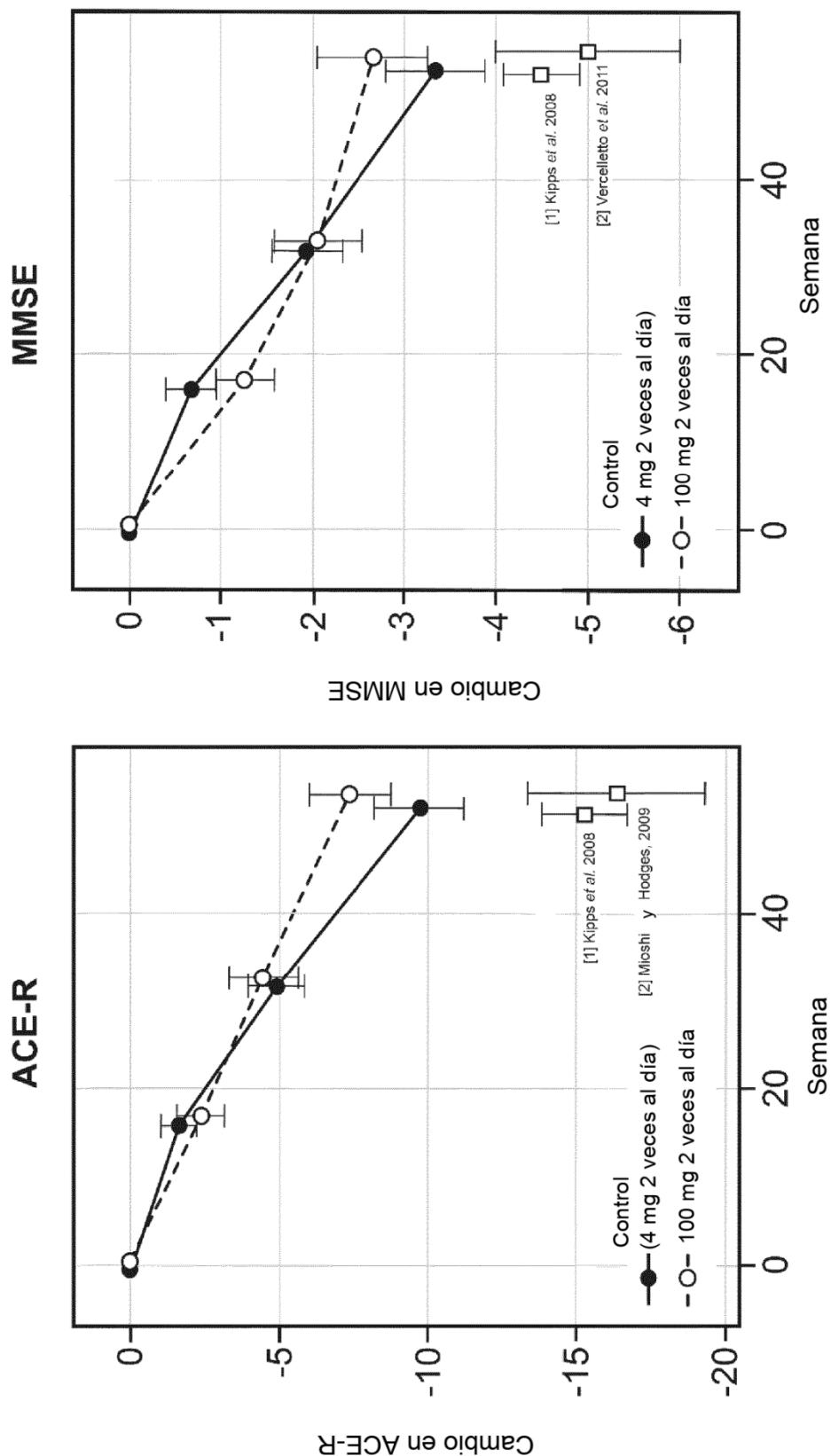


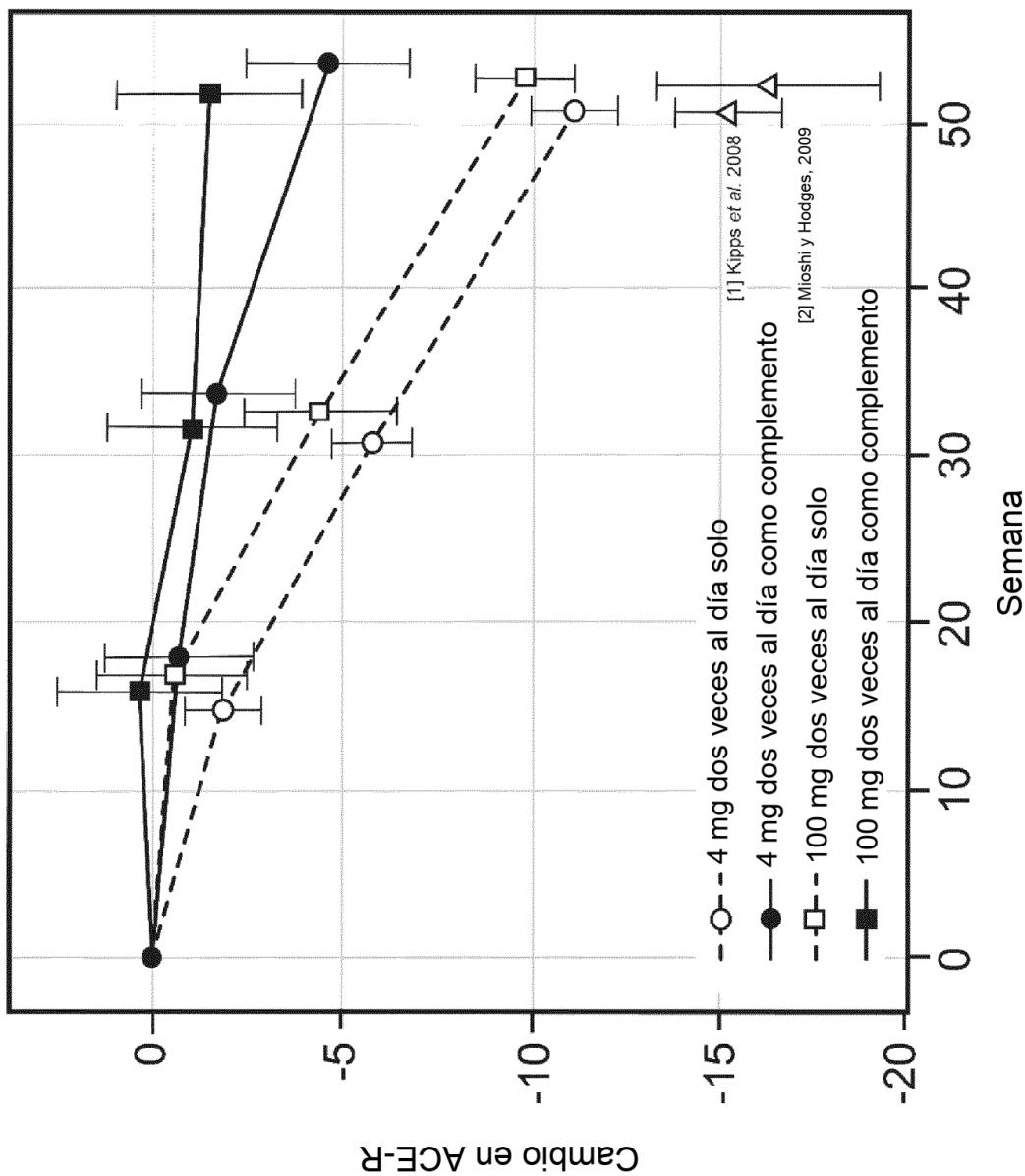
- 5 13. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el síndrome de FTLD es FTLD con patología tau o FTLD con patología de la proteína 43 de unión a ADN TAR.
- 10 14. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el síndrome de FTLD se selecciona de demencia frontotemporal variante conductual, afasia primaria progresiva y demencia semántica, lo más preferentemente es demencia frontotemporal variante conductual.
- 15 15. Un compuesto para usar, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde:
- (a) la dosis diaria total de MT proporcionada por el compuesto de MT es de aproximadamente cualquiera de:
- (i) 1 a 350 mg; 2 a 300 mg; 4 a 250 mg; 6 a 240 mg; 7 a 220 mg, 3 a 70 mg, o  
 (ii) 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 mg hasta alrededor de cualquiera de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 mg y/o
- (b) la dosis diaria total del respectivo compuesto modificador de la neurotransmisión es la siguiente: Donepezil: entre 5 y 23 mg; Rivastigmina: entre 3 y 12 mg; Galantamina: entre 4 y 24 mg; Memantine: entre 5 y 20 mg.

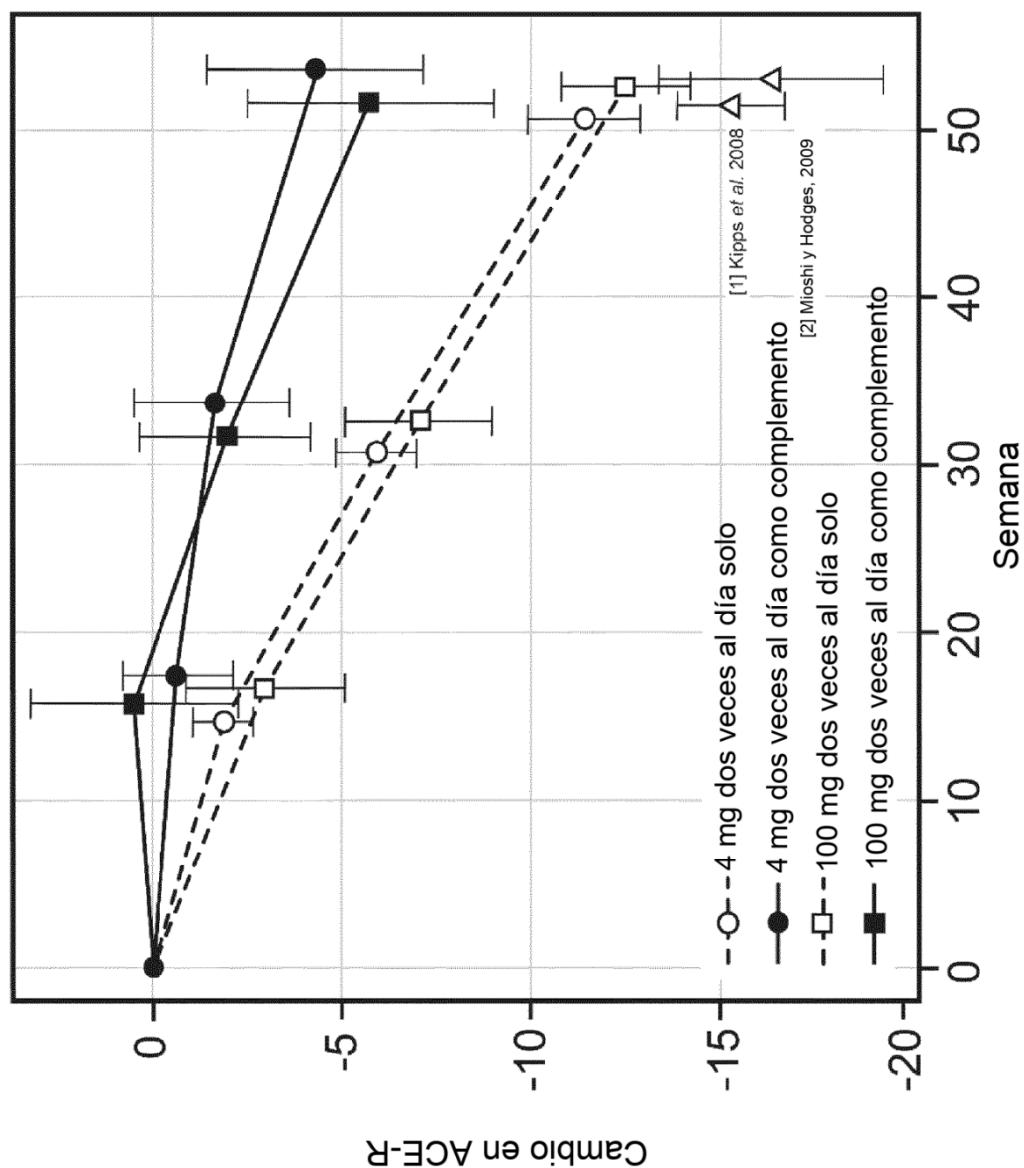
**Figura 1**

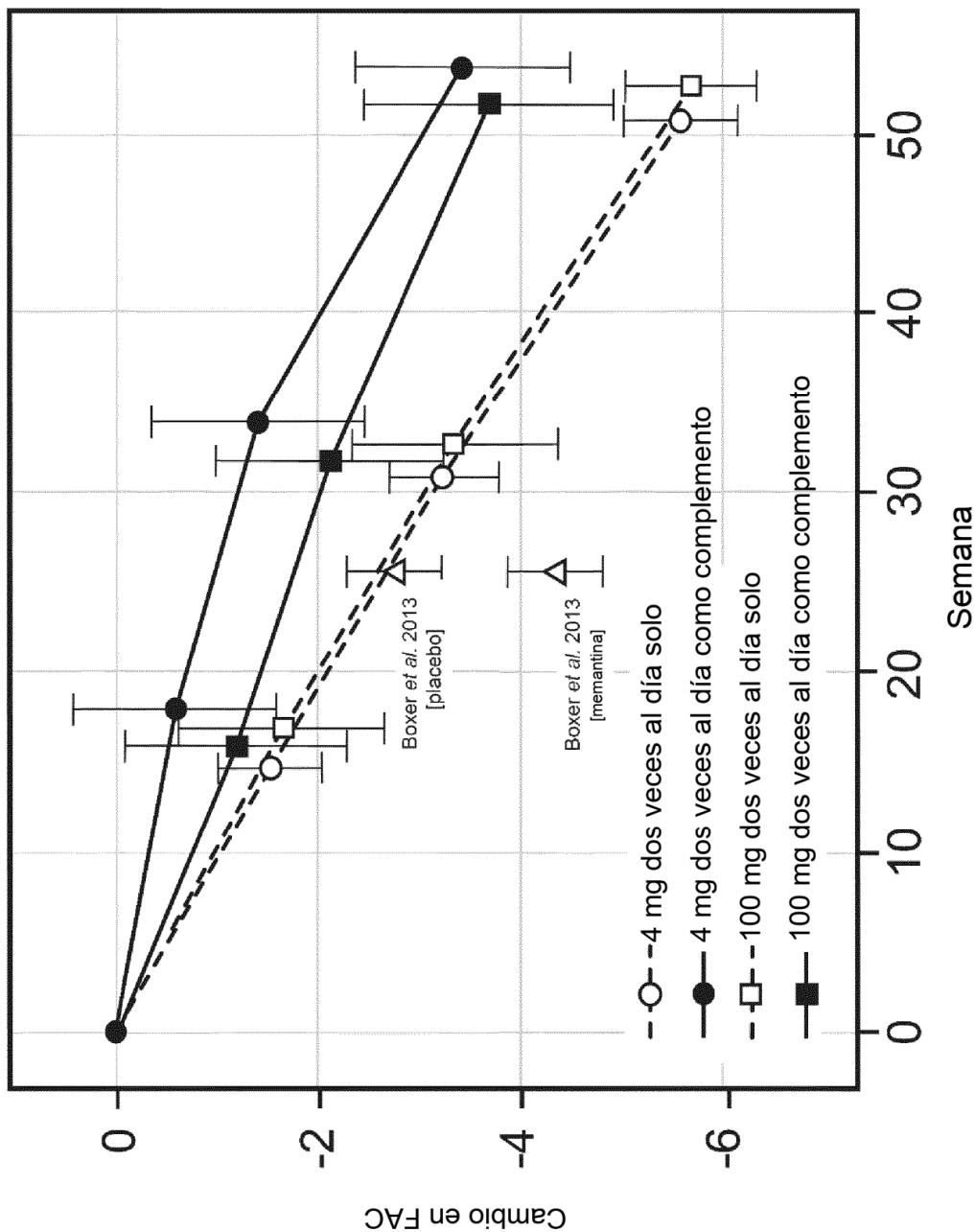
**Figura 2**

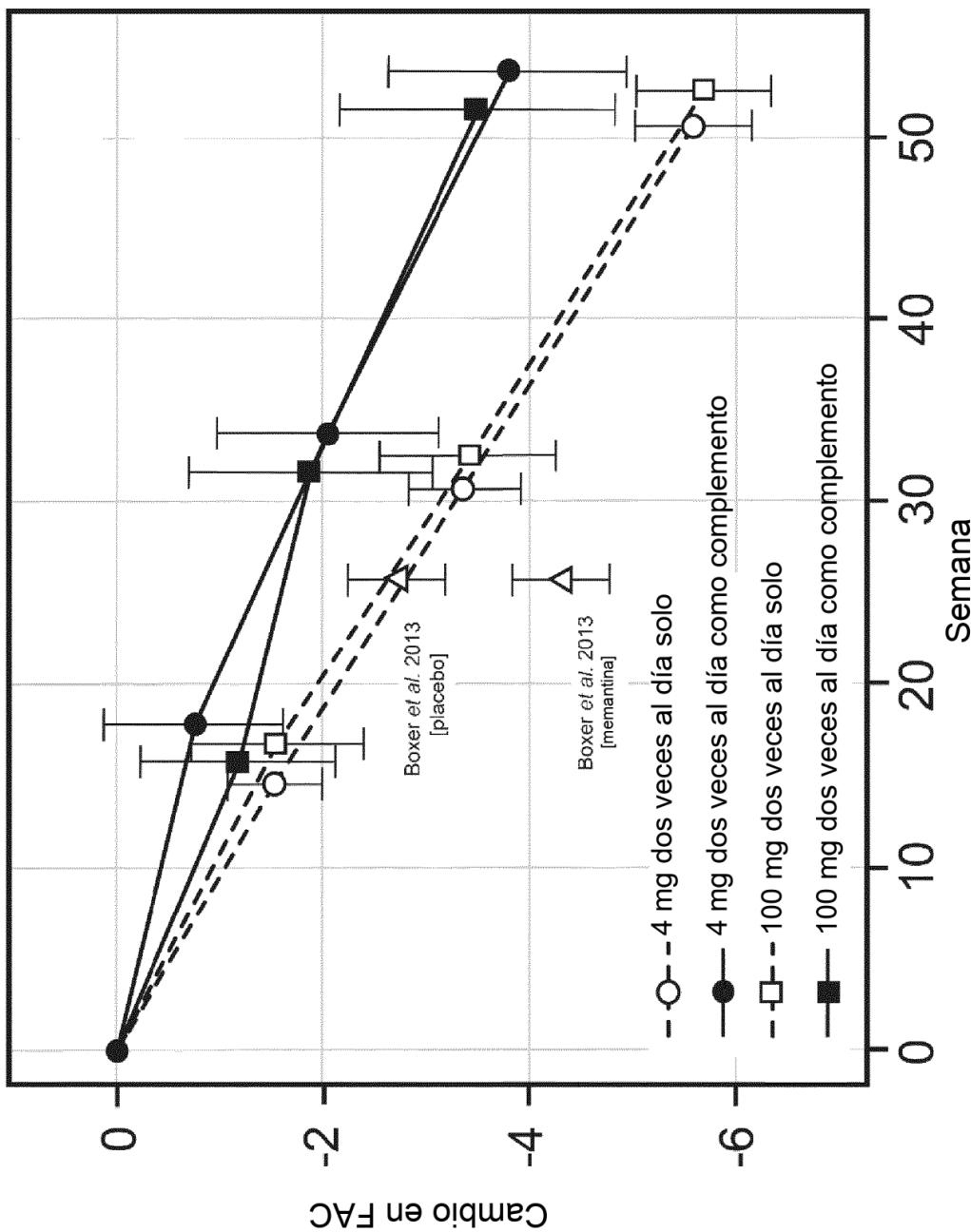
**Figura 3**

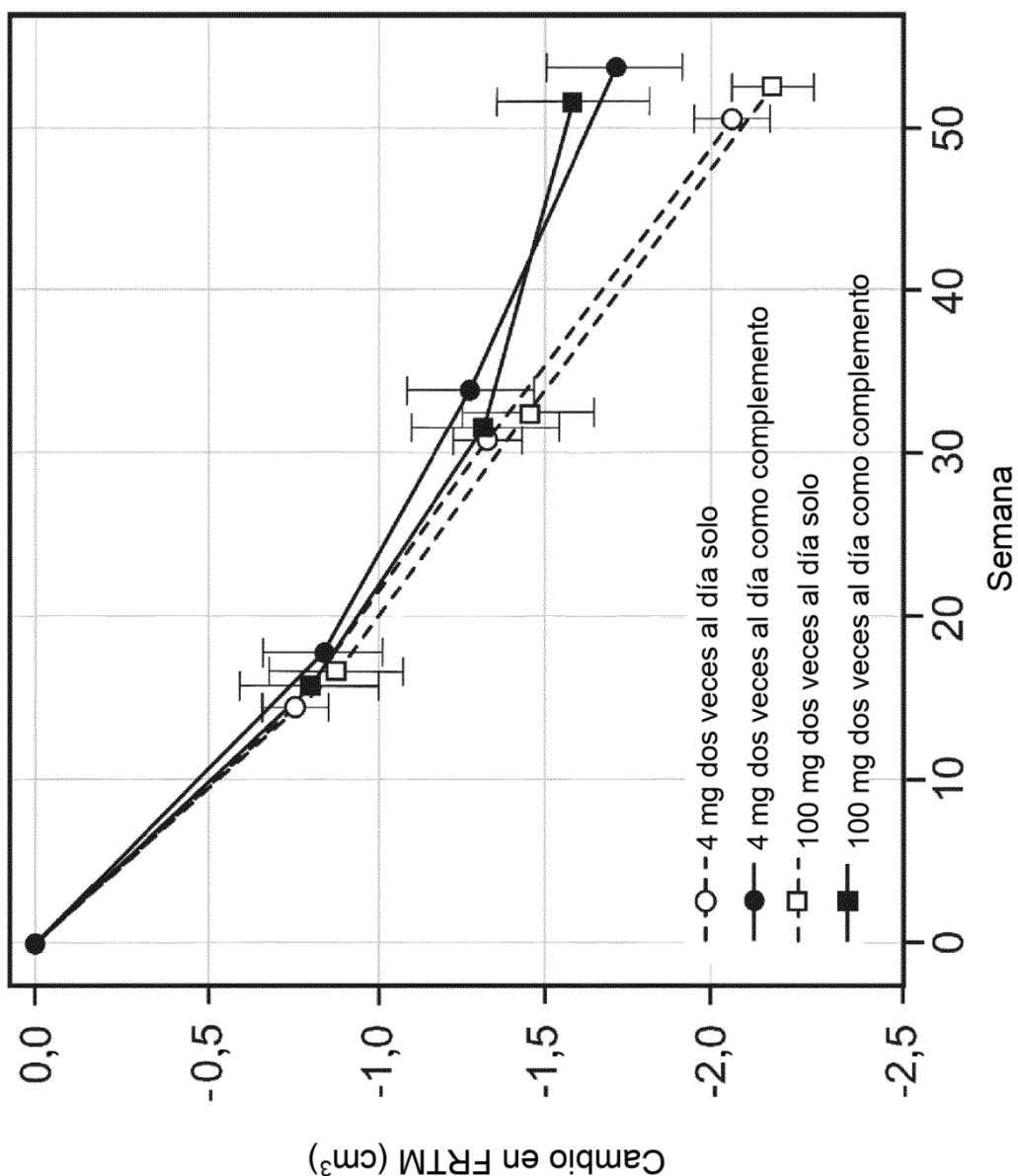
**Figura 4**

**Figura 5**

**Figura 6**

**Figura 7**

**Figura 8**

**Figura 9**

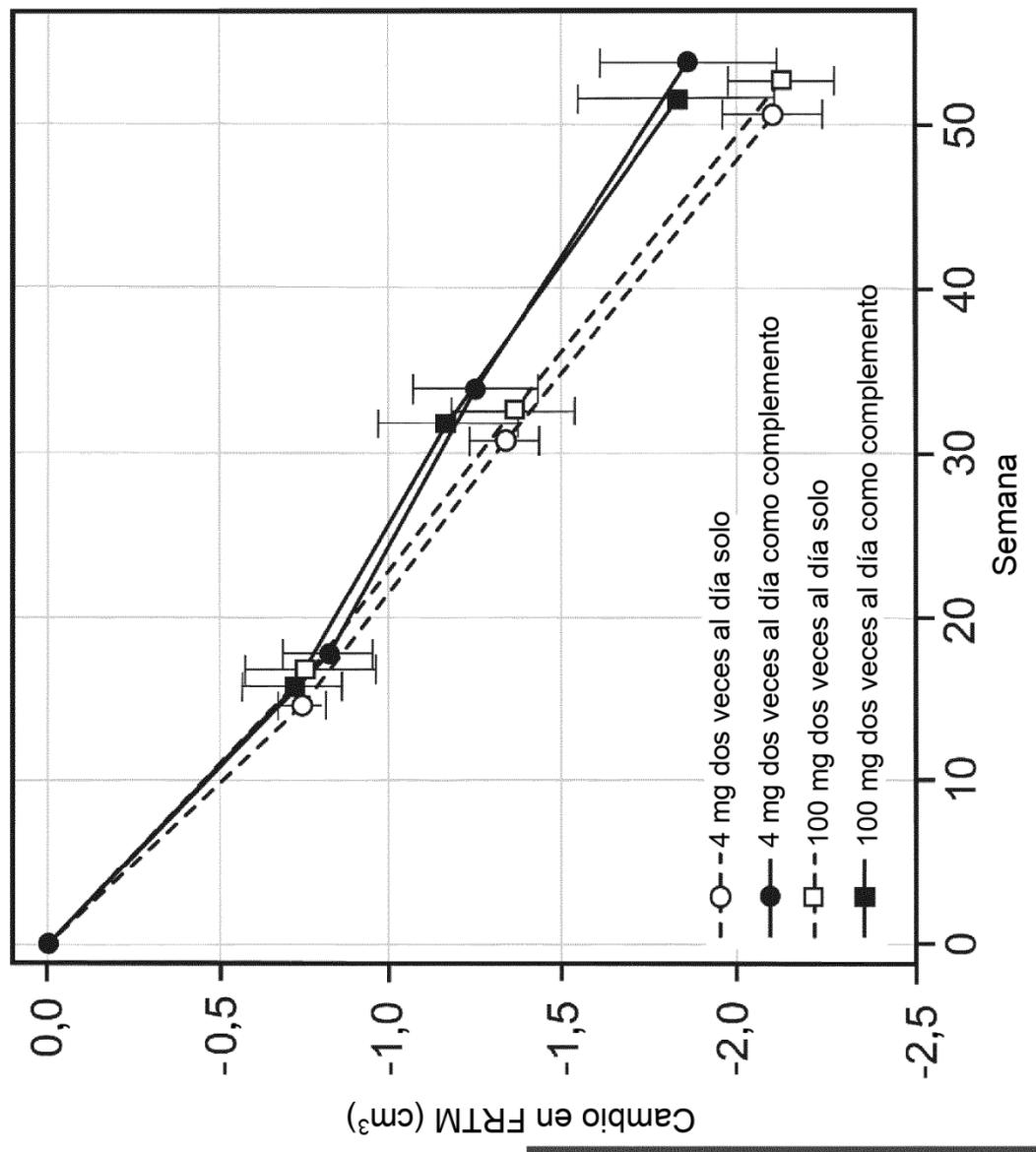
**Figura 10**

Figura 11

