

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 399**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 18186075 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3417862**

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

30 Prioridad:

27.07.2012 US 201261676348 P
27.07.2012 EP 12178187

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MAELICKE, ALFRED

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP

ES 2 880 399 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

De manera similar a otros inhibidores de la colinesterasa, la galantamina tiene un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios gastrointestinales (GI) con base en mecanismos, que incluyen náuseas, vómito y diarrea (Loy C et al., Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, número 1). Para acomodar a los pacientes a estos efectos secundarios, los inhibidores de la colinesterasa generalmente se administran inicialmente en una dosis baja (no eficaz), y la dosis se aumenta cuidadosamente a una dosis eficaz, en un período de meses. Además, la dosis de mantenimiento a menudo se ajusta a lo que los pacientes experimentan como un nivel aceptable de efectos secundarios gastrointestinales, por lo que es probable que la mayoría, si no todos, los pacientes nunca logren el tratamiento con la dosis más eficaz. Por consiguiente, los inhibidores de la colinesterasa se perciben generalmente como de baja eficacia y asociados con efectos secundarios desagradables. A la luz de la técnica anterior con respecto a la administración de galantamina, se hace evidente que la eficacia terapéutica potencial de la galantamina nunca se ha podido aplicar en sujetos humanos en toda su extensión debido a la deficiente relación de concentración en el cerebro con respecto a la sangre y a efectos secundarios periféricos significativos que surgen de un deficiente suministro al cerebro.

Debido a que se sabe que la galantamina afecta la función motora y de evacuación del tejido intestinal (Turiiski VI et al. (2004), *In vivo* and *in vitro* study of the influence of the anticholinesterase drug galantamine on motor and evacuative functions of rat gastrointestinal tract. Eur J Pharmacol 498, 233-239), se intentó una reducción de los efectos secundarios gastrointestinales de la galantamina mediante la administración intranasal en lugar de oral del fármaco (Leonard AK et al. (2007), *In vitro* formulation optimization of intranasal galantamine leading to enhanced bioavailability and reduced emetic response *in vivo*. (Int J Pharmaceut 335: 138-146).

Debido al volumen limitado de atomización que se puede aplicar en un evento de atomización en cada orificio nasal, la vía de administración intranasal requiere formulaciones de productos farmacéuticos altamente solubles. Esto solo se logró en parte para la galantamina reemplazando en el bromhidrato del fármaco el ión bromuro por lactato o gluconato. Este cambio en la forma de la sal no mejoró significativamente el transporte a través de la BHE de la galantamina, ya que es la galantamina una base bastante hidrófila y polar que se reabsorbe en el epitelio nasal y luego se transporta a través de la barrera hematoencefálica. Debido a estas limitaciones fisicoquímicas, la galantamina y sus sales de nitrógeno terciarias y cuaternarias exhiben relaciones de concentración en cerebro con respecto a sangre por debajo de 2, lo que significa que dichos fármacos deben administrarse en cantidades bastante grandes para alcanzar niveles significativos de fármaco en el cerebro del órgano diana. Por lo tanto, se consiguen dosis suficientemente eficaces en el cerebro de tales fármacos hidrófilos a expensas de niveles considerables de efectos secundarios periféricos, en particular efectos secundarios gastrointestinales. Se puede concluir que las formulaciones salinas de galantamina no han proporcionado una solución satisfactoria para mejorar la distribución del fármaco en el cerebro a través de la BHE.

Como se describió anteriormente (documento WO2009/127218 A1), los fármacos originales relativamente hidrófilos de interés pueden reformularse mediante conversión química en profármacos de ésteres lipofílicos. Se han usado grupos OH alcohólicos para unir ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos al fármaco original, de ese modo (i) inactivándolos parcial o totalmente farmacológicamente, y (ii) mejorando significativamente su lipofilia y penetración de la BHE.

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

La posibilidad de la administración intranasal de derivados de galantamina se divulga en el documento US 2009/0253654 A1. No se hace mención de un suministro mejorado al cerebro o de medios para evitar la escisión enzimática *in vivo* por las esterasas endógenas de los compuestos del profármaco éster después de la administración. Las sales y concentraciones de los compuestos divulgados en el documento US 2009/0253654 A1 representan divulgaciones arbitrarias sin tener en cuenta las propiedades *in vivo* de los compuestos. No se divulgan sales específicas ni rutas de administración transmucosa con respecto a GLN 1062.

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

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

Sumario de la invención

Las rutas de administración transmucosa para los compuestos descritos en el presente documento en la cavidad oral y nasal se han examinado como rutas no invasivas de administración de profármacos más adecuadas para lograr niveles mejorados de fármaco en el cerebro. Para la administración sistémica de fármacos, las rutas transmucosa se mejoran mediante formulaciones de sales de profármacos que se adaptan a la estructura y al entorno del área de absorción particular.

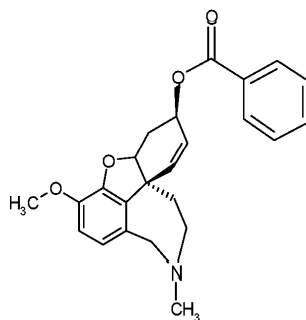
Las ventajosas propiedades de transporte de los profármacos discutidos en el presente documento pueden lograrse

cuando los profármacos se administran mediante inyecciones intravenosas, pero menos bien, o sólo en un grado muy pequeño, cuando se administran por vía oral como comprimidos. Esto se debe a que los profármacos son ésteres que ahora se han encontrado inestables en un ambiente ácido (como el que existe en el estómago) y también se escinden enzimáticamente en muchos tejidos, incluidos los intestinos y el hígado (efecto de primer paso). A la luz de estos hallazgos y de los problemas de los métodos de administración de la técnica anterior, y con el fin de aprovechar la naturaleza de los profármacos en el tratamiento de enfermedades del SNC, la invención hace uso de rutas de administración que evitan el tracto intestinal y el efecto de primer paso. Estas rutas proporcionan una administración al cerebro tan eficientemente como la inyección intravenosa, que debido a un riesgo médico significativo normalmente no es adecuada para una autoadministración confiable. La invención proporciona formulaciones farmacéuticas especiales para usar en las rutas de administración seleccionadas que optimizan la rápida reabsorción y captación del profármaco en el cerebro.

A la luz de la técnica anterior, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar medios alternativos o mejorados para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos terapéuticos en el SNC descritos en este documento, proporcionando así un tratamiento eficaz de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo.

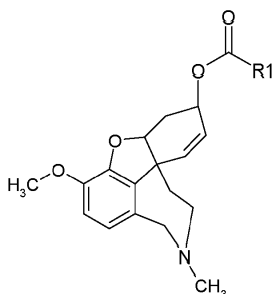
Este problema se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas de la presente invención se proporcionan en las reivindicaciones dependientes.

Por lo tanto, la invención se refiere a una sustancia química de acuerdo con GLN-1062 o una sal y/o hidrato del mismo



para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en el que dicho tratamiento comprende la administración transmucosa, seleccionada entre administración sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia. La invención se refiere además a una sustancia química de acuerdo con GLN-1062 para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en el que dicho tratamiento comprende la administración transmucosa, seleccionada entre administración intranasal, sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia, y en el que la sustancia química está en forma de emulsión o sistema de administración de fármaco auto-microemulsificante (SMEDD).

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



Fórmula I

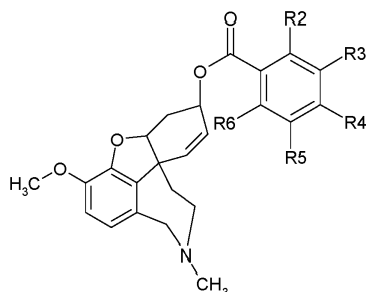
en la que

R1 = anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros, tal como benceno, naftalina, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, tiazol opcionalmente sustituidos; o residuos alifáticos de cadena lineal o ramificada, tales como CH₃, (C₂H₅)CH₃, CH₂-C(CH₃)₃, ciclopropano o preferiblemente un residuo alifático que comprende más de 5 átomos de C, más preferiblemente 6 átomos de C, o más de 10 átomos de C, tal como un residuo de ácido graso (que no forma parte de la invención o solo en la medida en que estén cubiertos por las reivindicaciones).

Por lo tanto, la invención se refiere principalmente al uso de, o un método de tratamiento que comprende la administración de GLN-1062 para el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia química mediante una ruta transmucosa seleccionada por administración bucal y/o sublingual.

5

También se describen en el presente documento sustancias seleccionadas de la Fórmula II,



Fórmula II

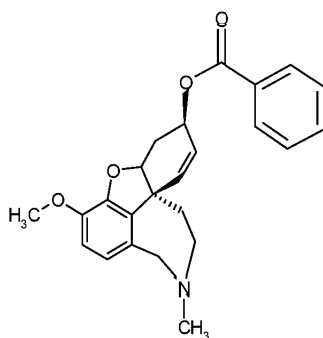
10 en la que
R2-R6 comprende cualquier sustituyente seleccionado entre H, halógeno, alquilo o ciclopropilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo, N-dialquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por lo que los sustituyentes vecinos pueden cooperar para formar un anillo adicional.

15 La sustitución opcional de los sustituyentes descritos en la Fórmula I y II se refiere a la sustitución con un grupo alquilo, OH, halógeno, NH₂, alquil-NH₂ o NO₂, u otro sustituyente descrito con respecto a los compuestos proporcionados en la Tabla 2. Los compuestos de la Fórmula II son solo una parte de la invención en la medida en que estén cubiertos por las reivindicaciones.

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

25

De acuerdo con la invención, la sustancia química se caracteriza porque la sustancia es GLN-1062, por lo que GLN-1062 está representado por



GLN-1062

30

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

35

La administración transmucosa de galantamina de acuerdo con la técnica anterior no proporciona tal mejora, ya que la galantamina no es susceptible de escisión por esterasas endógenas. El sorprendente concepto de la invención se basa en evitar la escisión del profármaco después de la administración pero antes de la repartición a través de la BHE, mejorando así el transporte al cerebro y el aumento de la concentración relativa de la sustancia activa después de la escisión, que en las condiciones de las rutas de administración propuestas y las formulaciones de fármacos se producen principalmente en el cerebro.

40

Fue completamente sorprendente que la administración transmucosa de los profármacos como se describe en el presente documento condujera a mejoras adicionales en la administración al cerebro del profármaco y finalmente (después de la escisión del profármaco) a una dosis eficaz de galantamina en el cerebro de los sujetos.

5 Por lo tanto, la invención se refiere a una sustancia química para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo como se describe en el presente documento, en el que la administración transmucosa evita y/o reduce la escisión posterior a la administración del grupo éster de dicha sustancia por esterazas endógenas.

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

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

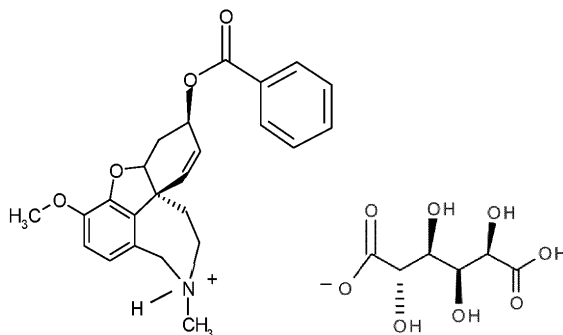
A pesar de mostrar efectos prometedores, el tratamiento con galantamina se asocia con un bajo cumplimiento (de aproximadamente el 30 %) debido a fuertes efectos secundarios no deseados, lo que indica la gran necesidad en el campo de enfoques terapéuticos más sostenibles. Las rutas de administración y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

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

En una realización preferida, la sal comprende sales y/o hidratos estequiométricos y/o no estequiométricos de la sustancia química GLN-1062, por lo que la sal se describe preferiblemente como:

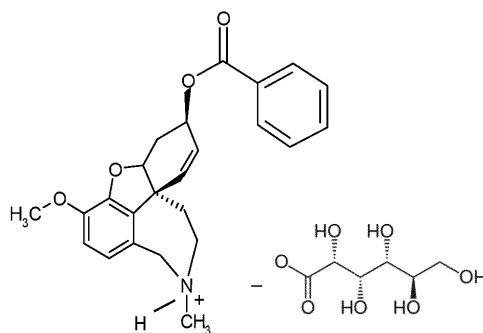
40 Sustancia de Fórmula I, II o III · n HX · m H₂O,
Por lo cual n, m = 0 - 5 y n y m pueden ser iguales o diferentes, y HX = un ácido, seleccionado preferiblemente entre ácido láctico, ácido glucónico, ácido maleico o ácido sacárico.

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



50 Un ejemplo preferido de la invención se refiere a una sustancia química para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química es la sal gluconato de GLN-1062.

55



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

La invención también se refiere a una sustancia química para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química es la sal maleato de GLN 1062.

La invención también se refiere a una sustancia química para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química es la sal lactato de GLN 1062.

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

En una realización, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque la sustancia química tiene una solubilidad en agua de al menos 10 %, preferiblemente > 20 %, o más preferiblemente > 30 % en peso por volumen (p/v).

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

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

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

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

Los regímenes de dosificación descritos en el presente documento representan desarrollos nuevos y sorprendentemente beneficiosos en comparación con la técnica anterior con respecto al tratamiento eficaz con galantamina. El efecto biológico y médico de la galantamina nunca antes se había probado con respecto al efecto potencial generado por la administración a dosis altas. Muchos pacientes que necesitan tratamiento con galantamina no han podido recibir tratamiento debido a los importantes efectos secundarios que se producen con las dosis regulares de galantamina. Para obtener niveles significativos de galantamina en el cerebro de los sujetos, la técnica anterior enseña dosis altas pero también muy tóxicas. Debido a que solo una pequeña fracción del fármaco de galantamina administrado por vía oral o intranasal llega al cerebro, la dosis requerida para mostrar un efecto durante el tratamiento de la enfermedad cerebral es a menudo intolerablemente alta debido a la gran cantidad de galantamina en otros tejidos del cuerpo, lo que causa efectos secundarios no deseados.

Las dosis de la presente invención están habilitadas por la administración transmucosa de los profármacos descritos en este documento. Debido al suministro mejorado al cerebro de los profármacos hidrófobos, en combinación con la administración mejorada adicional debido a la administración transmucosa, se requieren dosis más pequeñas del profármaco para lograr el mismo o mayor efecto de la galantamina en el cerebro después de la escisión del profármaco y la liberación del compuesto activo. Es completamente sorprendente que también dosis más bajas del profármaco de la invención, GLN 1062, dentro de los intervalos de la invención, conduzcan a un efecto más pronunciado y/o más potente en la recuperación cognitiva en comparación con la administración oral de galantamina.

Estos regímenes de dosificación son particularmente beneficiosos cuando se administran en forma de sales de los compuestos como se describe en el presente documento.

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

A estas dosis, es posible una recuperación cognitiva eficaz en pacientes con enfermedades cerebrales sin efectos secundarios observables (o sólo muy menores). En el momento de la invención fue inesperado que a través de la combinación del profármaco (GLN 1062) y la administración transmucosa, tales dosis podrían conducir a un tratamiento eficaz con galantamina a través de un régimen de dosificación que comprende un número relativamente pequeño de eventos de administración de volúmenes relativamente pequeños de compuesto activo (mediante aerosoles o administración de formulaciones transmucosas orales).

En una realización preferida, la invención se refiere a una sustancia química como se reivindica para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que la sustancia química o sal de la misma se administra por vía intranasal, bucal o sublingual como una solución al 10 % en peso por volumen (p/v) en una cantidad de 50 microlitros, preferiblemente en un solo evento de atomización (intranasal u oral), de una a tres veces al día.

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

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

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

En una realización, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque la aplicación intranasal se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia química utilizando un dispositivo de dosis medida adecuado, tal como un atomizador, aerosol, aerosol de bomba, gotero, tubo exprimidor, botella exprimible, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medida, inhalador de aerosol nasal, dispositivo de presión de aire positiva continua nasal y/o dispositivo de administración bidireccional accionado por respiración.

En una realización, la invención se refiere a una sustancia química como se reivindica para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en el que la administración sublingual se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia química bajo la lengua colocando una o más gotas de una solución, o una cantidad de partículas en forma de polvo liofilizado o emulsión debajo de la lengua y/o rociando la parte inferior de la lengua con un volumen preseleccionado de una composición líquida que comprende la sustancia química.

En una realización, la invención se refiere a una sustancia química como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que la administración bucal se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia química al vestíbulo bucal dentro de la boca entre la mejilla y las encías como un polvo o emulsión liofilizados, o un comprimido que se desintegra en la boca o bucodispersable (ODT).

En una realización, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano.

5 En una realización, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque la enfermedad cerebral a tratar se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer y/o Parkinson, otros tipos de demencia, esquizofrenia, epilepsia, accidente cerebrovascular, poliomielitis, neuritis, miopatía, deficiencias de oxígeno y nutrientes en el cerebro después de hipoxia, anoxia, asfixia, paro cardíaco, síndrome de fatiga crónica, varios tipos de intoxicación, anestesia, particularmente anestesia neuroléptica, trastornos de la médula espinal, inflamación, particularmente trastornos
10 inflamatorios centrales, delirio posoperatorio y/o delirio posoperatorio subsindronal, dolor neuropático, abuso de alcohol y drogas, ansia adictiva de alcohol y nicotina y/o efectos de la radioterapia.

En una realización, la sustancia química de la presente invención se caracteriza porque la distribución de la sustancia química en un paciente después de la administración presenta una relación de concentración en cerebro con respecto a la sangre de más de 5, preferiblemente más de 10, más preferiblemente entre 15 y 25.

La invención se refiere además al uso de la sustancia química como se reivindica para el tratamiento de la enfermedad cerebral asociada con el deterioro cognitivo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia química mediante una ruta transmucosa seleccionada del grupo que consiste en administración bucal y/o sublingual.

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

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

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica, en la que la composición comprende N-etilpirrolidona. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica, en la que la composición comprende un sistema de administración de fármaco automicroemulsificante (SMEDDs). Tales composiciones comprenden preferiblemente caprilato de glicerilo, polietilenglicol, propilenglicol y/o dietilenglicol monoetiléter.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sustancia química GLN 1062 de la presente invención para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante una administración transmucosa específica, en la que la composición comprende una formulación de liberación sostenida que comprende quitosano.

Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una formulación en polvo micronizada de la sustancia química a administrar, preferiblemente con un tamaño de partícula de 0,01 a 1.000 micrómetros, preferiblemente de 0,1 a 100 o de 1 a 10 micrómetros.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sustancia química GLN 1062 de la presente invención para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo mediante administración transmucosa, en la que la composición comprende un comprimido sublingual, preferiblemente que comprende lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpirrolidona (PVP) y/o estearato de magnesio, y opcionalmente con un agente saborizante. Alternativamente, la composición puede comprender un comprimido sublingual que comprende manitol, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido ascórbico y/o estearato de magnesio, opcionalmente con un agente saborizante.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende la sustancia a administrar a razón del 2 a 40 % en peso por peso (p/p), preferiblemente 10 a 30 %, o más preferiblemente 5, 10, 20 o 30 % en peso por peso (p/p) en una composición en forma de un sistema de administración de fármaco automicroemulsificante (SMEDDs), formulación de liberación sostenida que comprende quitosano, formulación en polvo micronizada o comprimido sublingual o bucal.

De acuerdo con la invención, el compuesto terapéutico para el SNC es el fármaco establecido contra la demencia galantamina (que no forma parte de la invención), el profármaco es el éster benzoico de galantamina (benzoato de galantamina, GLN 1062, también mencionado como "Memogain"), y las formas de sal utilizadas para la administración

intranasal son preferiblemente las sales de lactato, gluconato, maleato o sacarato de dicho éster benzolico de GLN 1062. GLN 1062 también se conoce como 6-benzoato de (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2]benzazepin-6-ol. Por ejemplo, la sal gluconato de Memogain también se conoce como gluconato benzoato de galantamina.

La invención también se refiere, por lo tanto, a un método de tratamiento para enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las sustancias químicas reivindicadas mediante una ruta transmucosa seleccionada del grupo que consiste en administración intranasal, bucal y/o sublingual. El método de tratamiento de la presente invención también puede definirse adicionalmente mediante realizaciones de la invención proporcionadas en este documento con respecto al régimen de administración, la sustancia en sí y/u otros parámetros de administración.

Descripción detallada de la invención

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

(1) En realizaciones preferidas, se proporcionan los profármacos de galantamina reivindicados que son significativamente más lipofílicos que sus compuestos originales, mejorando así su transporte pasivo a través de la barrera hematoencefálica (BHE) al cerebro.

(2) Estos profármacos son farmacológicamente inactivos y, por lo tanto, no producen ningún efecto secundario GI significativo o de otro tipo, siempre que permanezcan sin escindir en el tejido particular. Después de la escisión enzimática, a partir de cada molécula de profármaco se forma una molécula del fármaco original, produciendo así el efecto farmacológico completo del fármaco. Si la escisión se produce preferentemente en el cerebro, debido a la distribución mejorada en este órgano, y la disponibilidad de enzima o enzimas endógenas adecuadas en el mismo, se logra una concentración significativamente más alta de fármaco en los sitios diana en el SNC y, en consecuencia, mayores efectos beneficiosos desde el punto de vista médico.

(3) El transporte preferencial al cerebro diana, se optimiza adicionalmente de una manera sorprendente y beneficiosa mediante rutas de administración transmucosas en la cavidad oral o nasal.

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

En conjunto, estas características de las formulaciones de profármacos descritas en el presente documento fomentan el suministro al cerebro de concentraciones de fármaco mucho más altas que las que se pueden conseguir mediante la administración oral en forma de comprimidos del fármaco no modificado. La distribución mejorada del fármaco en el cerebro reduce drásticamente todos los efectos secundarios producidos localmente en el tracto gastrointestinal, lo que permite aplicar inmediatamente una dosis eficaz del fármaco a sus moléculas diana localizadas en el SNC, por ejemplo, receptores nicotínicos y colinesterasas.

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

La BBRC debe entenderse como la relación de concentración en cerebro con respecto a la sangre después de que se ha alcanzado el equilibrio de transporte a través de la BHE.

En general, un valor de LogP de un derivado de galantamina de aproximadamente 1,3 conduce a una BBRC (relación de concentración en cerebro con respecto a la sangre) de aproximadamente 2 o algo menos de 2, un valor de logP de aproximadamente 2 conduce a un BBRC de aproximadamente 5 a 10 y un valor logP de aproximadamente 3 conduce a un BBRC de aproximadamente 20 o más de 20. Esto pretende ser una guía para comparar los valores de logP con la permeabilidad de la BHE y puede variar para algunos compuestos en particular. Esta directriz no representa una característica limitante de la invención.

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

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

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

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

Mediante el seguimiento adicional de las concentraciones del fármaco original liberado en el cerebro y la sangre, se determinaron las tasas y la eficacia de conversión de profármaco a fármaco. Estos estudios demostraron que la captación de profármacos en el cerebro fue realmente muy rápida, y que la captación rápida favoreció fuertemente la conversión de profármacos en fármacos para que tuviera lugar en el cerebro. Como se sabe que la mayoría de los fármacos originales en estudio actúan como inhibidores de la colinesterasa, se razonó y luego se probó que los profármacos relacionados se escinden en sus fármacos originales activos por las esterasas de tipo butirilesterasa y carboxiesterasa.

Luego se cambió a administración transmucosa en la cavidad oral y nasal y se determinó en modelos animales nuevamente la cinética de captación en el cerebro, los niveles de fármaco alcanzados allí y la farmacodinamia lograda en comparación con la administración oral del derivado y el fármaco original. La administración de las sustancias químicas descritas en el presente documento por rutas transmucosas representa una ventaja sorprendente e inesperada en comparación con los métodos de administración oral previamente conocidos. No se divulgó ni sugirió en la técnica anterior que ciertos derivados de galantamina pudieran transportarse preferentemente al cerebro mediante administración transmucosa. Como se describió anteriormente, los intentos previos de aplicación intranasal de galantamina habían fracasado debido a las malas propiedades fisicoquímicas. Sorprendentemente, la aplicación transmucosa de los derivados de galantamina como se describe en el presente documento como sustancias químicas preferidas permite mejores relaciones de concentración en cerebro con respecto a la sangre. Este efecto es sorprendente a la luz de los fracasos previos de regímenes de administración similares para la propia galantamina.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es presentar nuevos compuestos terapéuticos del SNC que tengan una biodisponibilidad cerebral óptima debido a que se formulan como profármacos lipofílicos y se administran a través de rutas de absorción transmucosas en la cavidad oral o nasal.

La invención se basa en el entendimiento fundamental de que el compuesto base en sí mismo, es decir, galantamina, debe administrarse al cerebro cruzando la barrera hematoencefálica. Debido al hecho de que la galantamina en sí tiene un valor de LogP muy bajo y, por lo tanto, no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientemente eficaces, es necesario modificar el compuesto base de una manera que haga que la sustancia sea más lipofílica con el fin de lograr cruzar más eficientemente la barrera hematoencefálica. Una vez que la sustancia ha llegado al cerebro, el compuesto base modificado, preferiblemente una sustancia química (SQ) de acuerdo con la Fórmula I o II, se reconvierte por escisión enzimática del enlace éster en el residuo R1 en el compuesto base eficaz en sí mismo, a saber, galantamina.

Un objetivo de la invención es administrar el compuesto químico de una manera en el cerebro para asegurarse de que una cantidad eficaz del compuesto base (después de la escisión dentro del cerebro después de cruzar la barrera hematoencefálica) esté disponible en el cerebro, en particular para asegurar una mayor biodisponibilidad del último compuesto base galantamina.

Como se describió previamente (Maelicke et al., Memogain is a galantamine Pro-drug having Dramatically Reduced Adverse Effects and Enhanced Efficacy, J Mol Neurosci (2010) 40: 135-137), la sustancia de acuerdo con la Fórmula

I es un profármaco inactivo de galantamina que tiene una biodisponibilidad 10 veces mayor en el cerebro que las mismas dosis de galantamina. Dicho derivado de galantamina se puede obtener mediante una modificación química en una sola etapa del fármaco original (galantamina). La modificación suprime casi por completo la actividad farmacológica de la galantamina en sus dos dianas principales en el cuerpo humano, el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y la acetilcolinesterasa (AChE). A la concentración fisiológicamente interesante de 1 μ M, Memogain tiene menos del 4 % de la inhibición de esterasa inducida por la misma concentración de galantamina.

Los datos de síntesis, preparación y farmacocinética de la sustancia de acuerdo con la Fórmula I se describen previamente en detalle en el documento WO 2009/127218 A1 así como en el documento US 2009/0253654 A1.

Se prefiere administrar la sustancia química de la presente invención por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración intranasal, bucal, incluyendo sublingual y/o intravenosa. Esta forma de administración garantiza un biotransporte relativamente corto desde el lugar de aplicación, es decir, boca, nariz, lengua, bucal, intravenoso, al cerebro. Por lo tanto, la probabilidad de desintegración de la sustancia química es baja y la probabilidad de un transporte eficaz desde el lugar de aplicación cercano a la barrera hematoencefálica es alta.

En una realización preferida, la sustancia química se usa como una sal, preferiblemente una sal de amonio cuaternario, preferiblemente una sal de lactato, gluconato, maleato o sacarato, que tiene una solubilidad en agua de al menos el 10 %, preferiblemente de más del 20 %.

Se pretende utilizar la sustancia química de manera que permita la distribución de la sustancia química en un paciente después de la administración con una relación de concentración en cerebro con respecto a la sangre de más de 5, preferiblemente más de 10, más preferiblemente entre 15 y 25.

En una divulgación, los compuestos terapéuticos del SNC son galantamina y compuestos estructuralmente relacionados, los profármacos son ésteres alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos de grupos OH alcohólicos que son esenciales para la actividad farmacológica de los compuestos terapéuticos. Para ser adecuados para la administración transmucosa en la cavidad oral o nasal, se formulan como soluciones salinas acuosas de alta concentración, o como emulsiones, o como sistemas de administración de fármacos automicroemulsificantes (SMEDDs) o como formulaciones en polvo micronizado. Fue sorprendente que las soluciones farmacéuticamente aplicables de sales de Memogain cumplieran los criterios de estabilidad, concentración, pH, osmolaridad y tolerancia de las mucosas nasales y pequeñas en solución para aplicación intranasal, como se describe en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

Criterios de aceptación	Preclínico	Fase 1	Comercial
Concentración máxima deseada	25 %	25 %	10 %
Concentración máxima aceptable	20 %	10 %	5 %
pH	4,5 - 7	5 - 6,5	5 - 6,5
Estabilidad química	> 3 horas	> 7 días	> 2 años
Estabilidad de la solución	> 3 horas	> 7 días	> 2 años
%F en ratas	> 80 %	na	na
Osmolaridad	>250 mosmol/l	>250 mosmol/l	>250 mosmol/l
Olor	no desagradable	no desagradable	no desagradable
Tolerancia de la mucosa nasal	sin irritación significativa durante el estudio de dosis repetidas de 28 días en ratas y perros	sin irritación en humanos	sin irritación en humanos durante el período de administración

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

El término administración transmucosa se refiere a la entrada de un agente farmacéutico mediante o a través de una membrana mucosa. Las rutas de administración transmucosas de la presente invención se definen como intranasal, bucal y/o sublingual.

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

degradación extensa en el intestino y/o el hígado.

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

La administración sublingual se refiere a la administración debajo de la lengua, mediante la cual la sustancia química entra en contacto con la membrana mucosa debajo de la lengua y se difunde a través de ella. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración bucal y/o sublingual pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales, por ejemplo, una unidad de dosificación bucal puede comprender el agente activo a administrar además de un vehículo polimérico que se bioerosiona y proporciona el suministro del agente activo a lo largo de un período de tiempo predeterminado y, preferiblemente, un lubricante, tal como estearato de magnesio. Los expertos en la técnica conocen agentes portadores adicionales. Este agente activo se puede combinar físicamente con materiales de algunas o todas las clases de ingredientes que funcionan como controles de pH, agentes conservantes, agentes de control de la viscosidad, potenciadores de la absorción, agentes estabilizantes, disolventes y vehículos portadores. Dichos agentes pueden estar presentes en forma sólida o líquida de la composición farmacéutica.

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

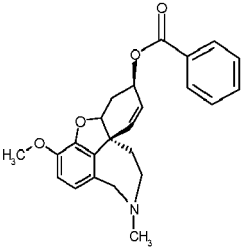
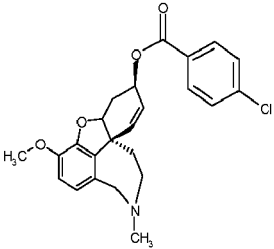
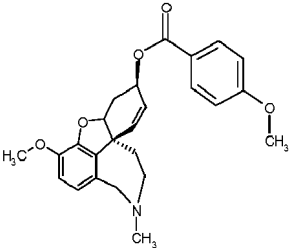
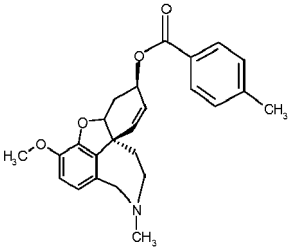
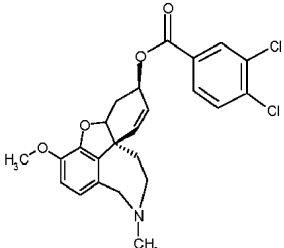
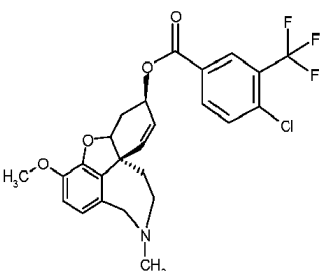
La sal se refiere a cualquier sal de los compuestos de Fórmulas I - II o del propio GLN 1062. El término sal se refiere preferiblemente a compuestos que comprenden un átomo de N cargado positivamente protonado en la estructura de anillo de 7 miembros del compuesto base.

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

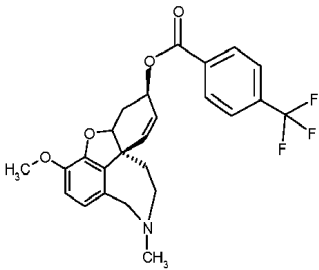
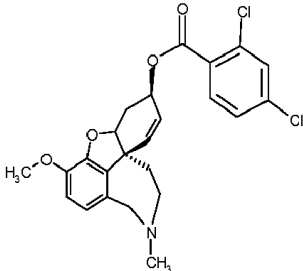
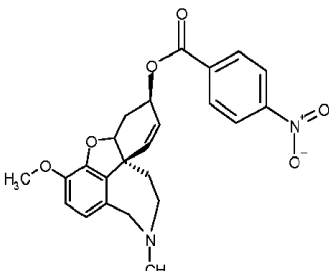
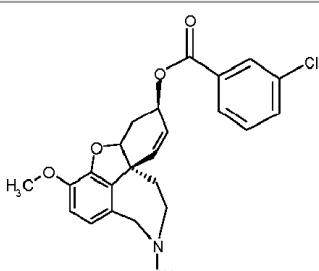
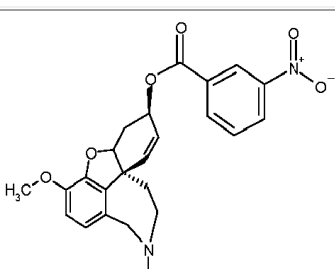
La invención abarca la administración de una cantidad eficaz de sustancia química como se describe en el presente documento a un paciente que lo necesite. "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para mejorar un síntoma o signo de un trastorno o condición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

Las sustancias químicas preferidas de acuerdo con la presente divulgación se proporcionan en la Tabla 2, de las cuales solo GLN-1062 es parte de la invención.

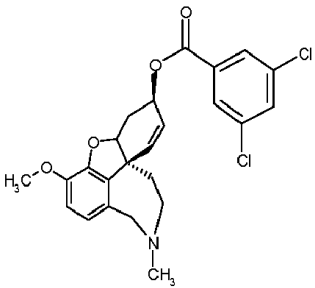
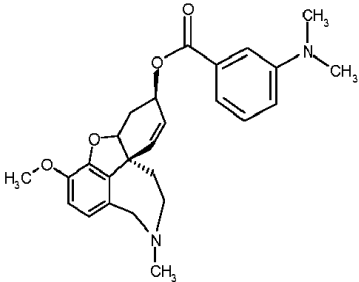
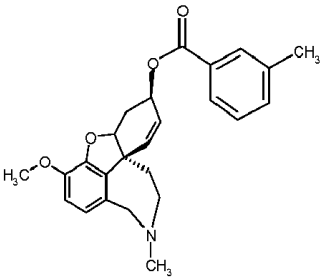
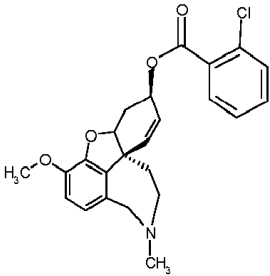
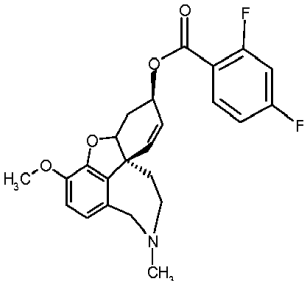
Tabla 2.

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1062		Bz-Gal
GLN-1081		4-Cl-Bz-Gal
GLN-1082		4-MeO-Bz-Gal
GLN-1083		4-Me-Bz-Gal
GLN-1084		3,4-Cl2-Bz-Gal
GLN-1086		3-CF3-4-Cl-Bz-Gal

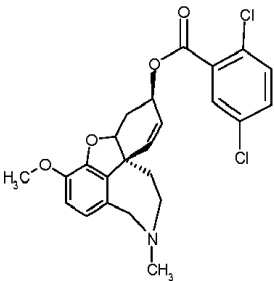
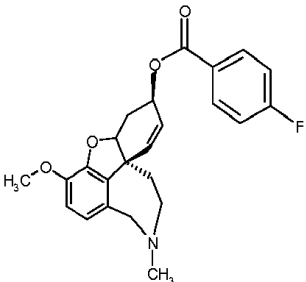
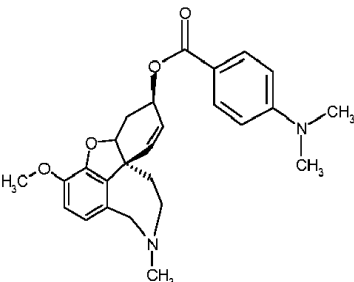
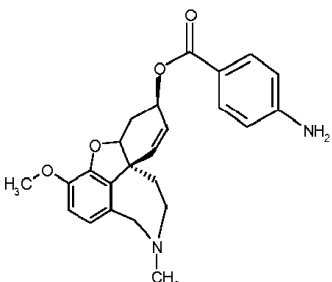
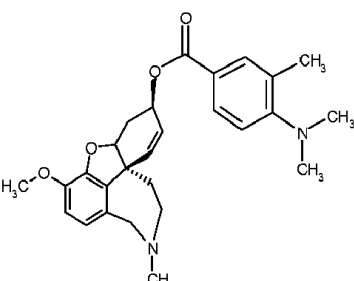
(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1088		4-CF3-Bz-Gal
GLN-1089		2,4-Cl2-Bz-Gal
GLN-1090		4-NO2-Bz-Gal
GLN-1091		3-Cl-Bz-Gal
GLN-1093		3-NO2-Bz-Gal

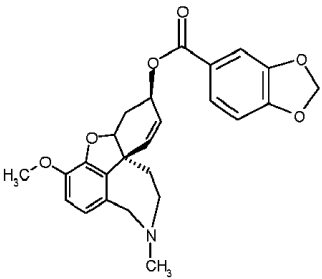
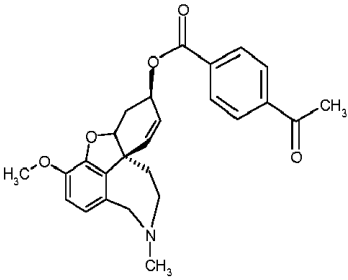
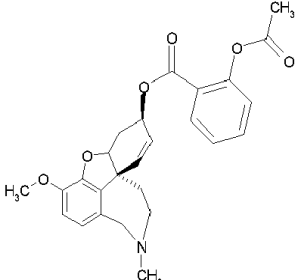
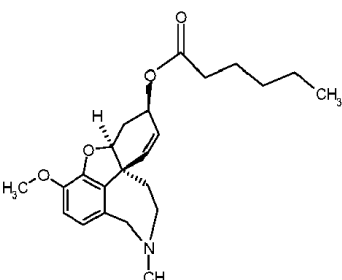
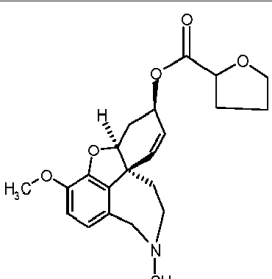
(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1094		3,5-Cl ₂ -Bz-Gal
GLN-1095		3-Me ₂ N-Bz-Gal
GLN-1096		3-Me-Bz-Gal
GLN-1097		2-Cl-Bz-Gal
GLN-1098		2,4-F ₂ -Bz-Gal

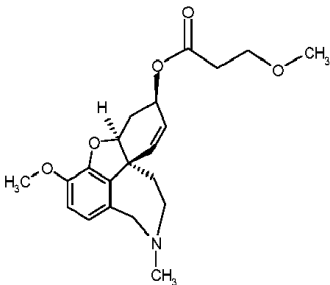
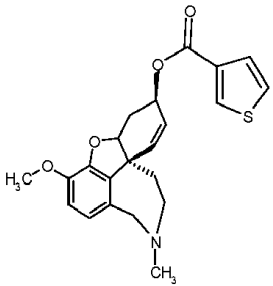
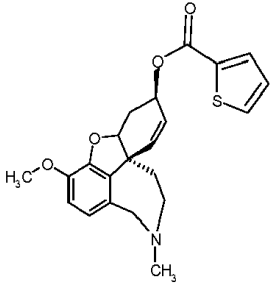
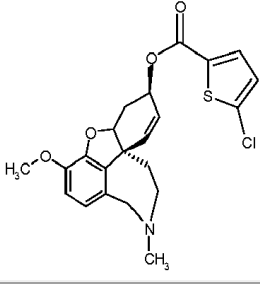
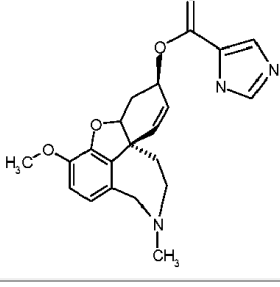
(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1099		2,5-Cl ₂ -Bz-Gal
GLN-1100		4-F-Bz-Gal
GLN-1101		4-NMe ₂ -Bz-Gal
GLN-1102		4-NH ₂ -Bz-Gal
GLN-1103		3-Me-4-NMe ₂ -Bz-Gal

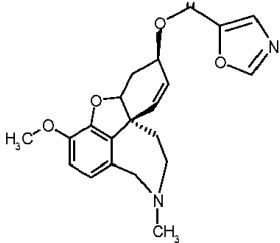
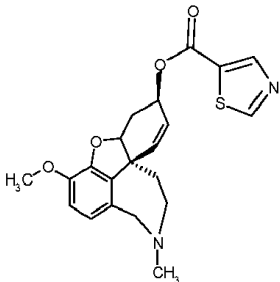
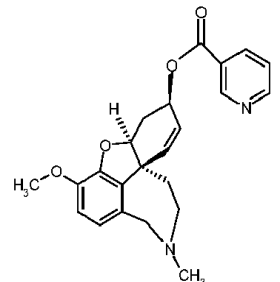
(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1104		3,4-OCH2O-Bz-Gal
GLN-1105		4-Ac-Bz-Gal
GLN-1113		2-AcO-Bz-Gal
GLN-0993		n-Hex-Gal
GLN-1060		

(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1061		
GLN-1106		3-Th-Bz-Gal
GLN-1107		2-Th-Bz-Gal
GLN-1108		5-Cl-2-Th-Bz-Gal
GLN-1109		5-Im-Bz-Gal

(continuación)

Identificador del compuesto	Estructura molecular	Abreviatura
GLN-1110		5-OA-Bz-Gal
GLN-1111		5-Th-Bz-Gal
GLN-0926		Nic-Gal

Figuras

- 5 La divulgación se describe con más detalle mediante las figuras. Estas no pretenden limitar el alcance de la invención.

Figura 1: Diagrama de difracción de polvo del gluconato de Memogain obtenido con dioxano.

Figura 2: Isotherma de adsorción/desorción del gluconato de Memogain monohidrato.

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

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

Figura 5: Diagrama de difracción de polvo del gluconato de Memogain obtenido con etanol.

Figura 6: Relaciones experimentales de concentración en cerebro con respecto a la sangre para galantamina y varias progalantaminas.

- 15 Figura 7: Memogain intranasal es más potente que la galantamina. Los ratones fueron desafiados con escopolamina y dosificados con concentraciones crecientes de galantamina oral y Memogain intranasal antes de la evaluación del rendimiento en el modelo de laberinto en T de ratón.

Figura 8: Se evaluó el efecto de primer paso de GLN-1062 después de la dosificación intravenosa e intraportal de 3 mg/kg en ratas Wistar.

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

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

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

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

- 25 Figura 13: A los ratones se les inyectaron 3 mg/kg iv de Memogain o galantamina. Los datos demuestran que la galantamina no penetra bien en el cerebro en comparación con Memogain.

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

30

Ejemplos

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos están destinados a describir más la invención a modo de ejemplo práctico y no representan una descripción limitante de la invención. Solo los ejemplos cubiertos por las reivindicaciones son parte de la invención.

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

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

Mientras que las formulaciones de sal de galantamina reportadas permitieron la administración de galantamina en dosis igualmente altas como se recomienda para la administración oral de comprimidos, la administración intranasal no mejoró la relación de concentración de galantamina en cerebro/sangre, ya que las propiedades fisicoquímicas del fármaco y por lo tanto la penetración a través de la BHE no cambió con este enfoque. Por el contrario, cuando se forman las mismas formulaciones de sal a partir de los profármacos divulgados en este documento, se logra un gran aumento de la lipofilia (logP), concomitantemente con una penetración mucho mejor a través de la BHE. Esto se puede observar en la Figura 1.

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

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

30 1.1. Sal de Memogain con ácido acético: (Procedimiento general A):

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

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

1.2. Sal de Memogain con ácido láctico: (Procedimiento general B):

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

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

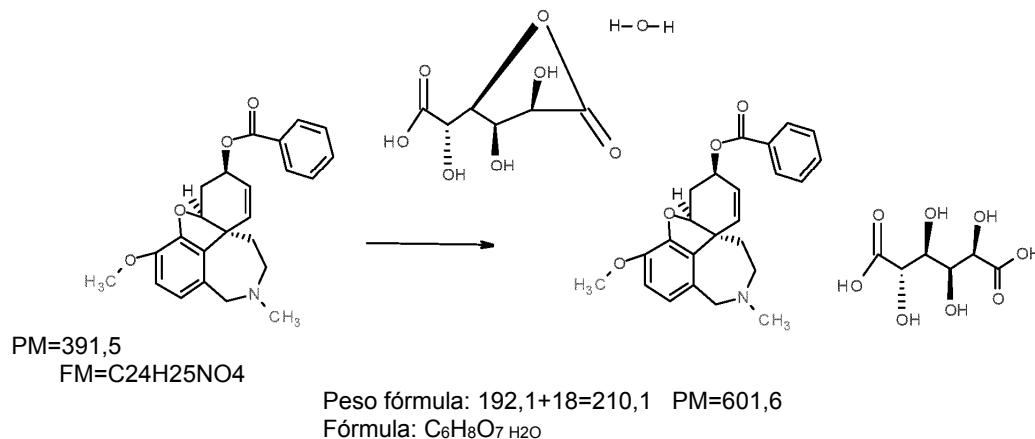
55 1.3. Sal de Memogain con ácido cítrico:

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

1.4. Sal de Memogain con ácido sacárico (Procedimiento general C):

A una solución de Memogain (1.120 mg) en etanol al 96 % (4 mL) se le añadió una solución de sacarolactona (200 - 604 mg) en etanol al 96 % (3 mL) a 60 °C. La solución caliente se diluyó inmediatamente con acetato de etilo dando como resultado la formación de un precipitado incoloro que se filtró después de enfriar a 5 °C durante 2 horas, se lavó

con acetato de etilo y se secó a 40 mbar durante 20 horas a temperatura ambiente para producir un rendimiento del 83,7 % de la sal de ácido sacárico como un sólido incoloro con pf.: 132-134 °C y pureza por HPLC de > 97 %. Análisis elemental: calculado para $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot C_6H_{10}O_8$. C: 59,89, H: 5,86, N: 2,33. Encontrado: C: 60,10, H: 5,61, N: 2,37. La lactona de ácido sacárico se hidroliza con el agua presente en estas condiciones dando como resultado la sal descrita.



1.5. Sal de Memogain con ácido glucónico:

Siguiendo en general el procedimiento C partiendo de Memogain (150 mg, 0,38 mmol) pero utilizando dioxano como disolvente y una solución de delta-lactona del ácido D-glucónico (68,2 mg, 0,38 mmol) en dioxano que contiene agua (13 mg, 0,76 mmol) y agitando a 50-60 °C durante 30 minutos hasta que se obtuvo una solución transparente seguida de la adición de éter dietílico seco (10 mL) a la solución enfriada dio como resultado un precipitado incoloro que se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 170 mg (75,6 %) de la sal como un sólido cristalino incoloro, pf.: 159,3-159,4 °C. Pureza por HPLC > 98 %. Análisis elemental: Calculado para $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot 1,5 C_6H_{12}O_7$; C: 57,80, H: 6,32, N: 2,04. Encontrado: C: 58,22, H: 5,98, N: 2,28. El diagrama de difracción de polvo de esta sal se muestra en la Figura 1.

A partir de un experimento similar al doble de la escala pero sin añadir éter dietílico para la precipitación, se formaron cristales espontáneos en reposo a temperatura ambiente durante 3 días que se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron para obtener 145 mg (32 %) de la sal 1:1 como cristales incoloros con pf. 173,3-173,4 °C. Calculado para $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot C_6H_{12}O_7$; C: 61,32, H: 6,35, N: 2,38. Encontrado: C: 61,65, H: 6,27, N: 2,64. La microtitulación de esta sal verificó la estequiometría calculada a partir del análisis elemental.

En condiciones similares pero secado prolongado, se obtuvieron otras formas de sal que contienen 0-2 equivalentes de agua en el cristal. Se sabe que la delta-lactona del ácido D-glucónico se hidroliza hasta ácido glucónico mediante agua.

En un procedimiento alternativo se utilizó etanol como disolvente. Por lo tanto, se añadió Memogain (9,4 g, 24 mmol) en etanol al 96 % a una solución de delta-lactona del ácido D-glucónico (6.416 mg, 36 mmol) en etanol al 96 % (10 mL) y se calentó a 50-60 °C durante 30 minutos hasta que se obtuvo una solución clara que se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días con la formación de un precipitado incoloro que se filtró, se lavó con etanol seco (2 x 20 mL) e isopropanol (60 mL) y se secó a 40 mbar a temperatura ambiente durante 20 horas para obtener 7,91 g (84,2 %) del producto como un sólido cristalino incoloro; pf.: 122-126°C, pureza por HPLC > 98 %. Análisis elemental: calculado para $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot C_6H_{12}O_7 \cdot H_2O$; C: 59,50, H: 6,49, N: 2,31. Encontrado: C: 59,60, H: 6,59, N: 2,32.

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

RMN ¹H (200 MHz, D₂O): δ 7,35-7,46 (d, 2 H), 7,09-6,94 (t, 1 H), 6,92-6,80 (t, 2 H), 6,59 - 6,36 (m, 2 H), 6,14 - 6,00 (d, 1 H), 5,85 - 5,72 (m, 1 H), 5,16 - 5,07 (s, 1 H), 4,48 - 4,31 (m, 4 H), 4,13 - 3,84 (m, 5 H), 3,73 - 3,53 (m, 6 H), 3,53 - 3,39 (m, 5H), 2,76 - 2,58 (s, 3H) 2,39 - 2,21 (d, 1H), 2,06 - 1,69 (m, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, D₂O): δ 178,39 (s, 1C), 167,03 (s, 1C), 146,09 (s, 1C), 145,11 (s, 1C), 133,09 (s, 1C), 131,57 (s, 1C), 129,26 (s, 1C), 128,04 (s, 1C), 123,75 (s, 1C), 123,40 (s, 1C), 119,02 (s, 1C), 118,74 (s, 1C) 118,67 (s, 1C), 112,05 (s, 1C), 85,82 (s, 1C), 73,93 (s, 1C), 73,52 (s, 1C), 72,46 (s, 1C), 71,07 (s, 1C), 70,81 (s, 1C), 64,23 (s, 1C), 62,54 (s, 1C), 58,51 (s, 1C), 55,52 (s, 1C), 53,98 (s, 1C), 46,50 (s, 1C), 40,96 (s, 1C), 40,82 (s, 1C), 32,07 (s, 1C), 26,83 (s, 1C).

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

% o incluso al 20 % se investigaron más a fondo.

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

1.6. Prueba de solubilidad

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

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

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

Tabla 3: Sales Memogain adicionales

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

Se prefieren particularmente las sales de nitrógeno cuaternario (también denominadas sales de amonio cuaternario) de ácido acético, ácido maleico, ácido láctico (sal de lactato), ácido cítrico, ácido sacárico (sal de sacarato) y ácido glucónico (sal gluconato).

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

médico. Un breve calentamiento, por ejemplo, durante 5 minutos a mano, antes de la administración permite la administración óptima de tales soluciones metaestables.

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

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

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

Ejemplo 2. Emulsiones y sistemas de administración de fármacos automicroemulsificantes (SMEDDs)

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

Las realizaciones preferidas de la formulación de administración de fármaco auto-microemulsificante (SMEDD), preferiblemente para el maleato de Memogain, se refieren a lo siguiente:

Materiales usados:

Maleato de Memogain (No. 022563-A-1-1, GALANTOS Pharma GmbH, Alemania)

Capmul MCM (lote: 080726-7, BERENTZ - ABITEC CORP., EE. UU.) (Caprilato/caprato de glicerilo; Pharm. Eur.)

PEG 300/400 (lote: 1349048-41108320, FLUKA, Viena, Austria) (polietilenglicol; Pharm. Eur.)

Propilenglicol (lote: S44324-108, SIGMA, Viena, Austria) (propilenglicol; Pharm. Eur.)

Transcutol (lote: 18703CE, SIGMA, Viena, Austria) (monoetiléter de dietilenglicol; Pharm. Eur.)

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

Como primera etapa, se pesan 100 g de maleato de Memogain en un tanque de acero apropiado. A continuación, se añaden uno tras otro los solubilizantes y los aceites grasos:

170 mL de Capmul MCM

500 mL de PEG 300

220 mL de Propilenglicol

110 mL de Transcutol

Finalmente, la formulación SMEDD se trata con ultrasonido hasta que la mezcla se convierte en una solución transparente.

Las formulaciones de emulsión de sal y base de Memogain y SMEDD demuestran una irritación local reducida de la

superficie de la mucosa tras la aplicación. Además, el sabor amargo del profármaco se enmascara eficazmente a través de los diversos componentes de lípidos y PEG y no fue evidente ningún efecto analgésico sobre la superficie transmucosa.

5 Ejemplo 3. Formulaciones en polvo micronizado y nanosuspensiones de cristales de profármaco

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

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

Ejemplo 4. Formulaciones de Memogain

Solubilidad de Memogain

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

Tabla 4. Formulaciones

Nombre	GEA1
Tipo	Comprimido sublingual
API	Maleato de Memogain
API/Comprimido	1 mg
Masa del comprimido	20 mg
Vehículo	Lactosa monohidrato Etanol ¹⁾ almidón de maíz Povidona K30 (polivinilpirrolidona (PVP)) Estearato de magnesio ¹⁾ removido durante la producción
Nombre	GEA2
Tipo	Comprimido sublingual
API	Maleato Memogain
API/Comprimido	2 mg
Masa del comprimido	50 mg
Vehículo	Manitol Explotab (glicolato sódico de almidón) Croscarmelosa Ácido ascórbico Estearato de magnesio Sabor a naranja
Nombre	Evonik 1
Tipo	Gránulos multicapa (aprox. 1 mm) con recubrimiento resistente a los ácidos digestivos
API	Maleato de Memogain
Cantidad de API	1 %
Núcleo del gránulo	Cellet 700 (MCC)
Capa de API	Maleato de Memogain y Methocel E5 (HPMC)
Recubrimiento inferior	Methocel E5 (HPMC)
Recubrimiento	Eudragit FS30D, talco, citrato de trietilo

(continuación)

Nombre	Evonik 2
Espesor de la capa de Eudragit:	Aprox. 30 µm con recubrimiento del 15 %; también se fabricaron gránulos con 5 % y 10 %
Tipo	Comprimidos multicapa (aprox. 9 mg) con revestimiento resistente a los ácidos digestivos
API	Maleato de Memogain
Cantidad de API	2 mg
Núcleo del gránulo	Maleato de Memogain, Avicel PH 102 (MCC), almidón de maíz, Methocel E5 (HPMC), estearato de magnesio
Recubrimiento inferior	Methocel E5 (HPMC)
Recubrimiento	Eudragit FS30D, talco, citrato de trietilo
Espesor de la capa de Eudragit:	Aprox. 90 µm con recubrimiento del 15 %; también se fabricaron gránulos con 5 % y 10 %

Los comprimidos sublinguales y las formulaciones multicapa de la presente invención muestran propiedades de adsorción sorprendentemente buenas, que permiten una rápida absorción y un sabor amargo reducido, además de efectos analgésicos reducidos en la boca del paciente. La rápida adsorción de la sustancia química permite reducir el riesgo de ingestión; asegurando así que la administración se produce por vía transmucosa a través de la membrana mucosa oral, evitando la degradación no deseada del profármaco.

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

Experimento 1: se incubó una pequeña cantidad (0,1 mg) de maleato de Memogain en 1 mL de tampón de HBSS, pH 7,4 con varios vehículos a 37 °C durante 2,5 horas. A continuación, se midió la cantidad de Memogain libre (no unida a la partícula de la sustancia portadora) mediante HPLC. Se aplicaron cantidades típicas de sustancia portadora y se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5.

No.	Sustancia	mg de vehículo	Memogain no absorbido (% de control)
control	ninguna	0	100
1	Lactosa	10	105
2	MCC	10	100
3	HPMC	1	105
4	Almidón de maíz	5	100
5	Eudragit L100	2	21
6	Eudragit FS30D	1,8	7
7	Talco	2	94
8	Estearato de magnesio	0,1	101
9	Estearato de magnesio + Tw20	0,1 más Tw20 al 0,1 %	103
10	Aerosil (SiO ₂)	1	89
11	Emcompress (CaHPO ₄)	10	101
12	Explotab	2	99
13	Citrato de trietilo	0,2	101

Resultado: Eudragit L100 y Eudragit FS30D adsorben Memogain.

Experimento 2: se incubó una cantidad fija de Eudragit (0,5 mg/mL) con diversas cantidades de maleato de Memogain durante 2 horas en una solución salina (HBSS). A continuación, se midió la cantidad de Memogain libre (no unido a la partícula de la sustancia portadora) mediante HPLC. En paralelo, se analizó la solubilidad de la cantidad de Eudragit sola en la solución salina.

Resultado: L100 es completamente soluble en la concentración proporcionada, FS30D forma una solución turbia. FS30D se une a Memogain en todo el intervalo de concentración probado. A partir de 0,25 mg/mL, Memogain forma un precipitado con L100, que se puede volver a solubilizar mediante la adición de ciclodextrina al 6 % (HPCD).

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

El comportamiento de permeación de las formulaciones de profármacos se ensayó usando muestras de tejido de mucosa nasal o bucal porcina de 3-4 cm² recién extirpada insertada en una cámara de tipo Ussing que presentaba un área de permeación de 0,64 cm² y un volumen de 1mL por ambos lados. El lado apical del tejido estaba frente al

compartimento donante. Se añadió un mL de medio de permeación precalentado (37 °C) a la cámara donante y aceptora. La temperatura dentro de las cámaras se mantuvo a 37 °C durante todo el experimento. Después de un tiempo de preincubación de 15 minutos, el medio de permeación en la cámara donante se sustituyó por una solución al 1 % de la formulación del profármaco en investigación. Cada 30 minutos se retiraron alícuotas de 100 µL del compartimento aceptor y se sustituyeron inmediatamente por 100 µL de medio de permeación precalentado fresco durante un período de tiempo de 180 minutos. La concentración de compuestos en las alícuotas recogidas se determinó mediante HPLC. Se realizaron correcciones para muestras extraídas previamente. Se calcularon los coeficientes de permeabilidad aparente (Papp). Las muestras de control se retiraron del compartimento donante después de 180 minutos y se analizaron para investigar la estabilidad del compuesto en la formulación bajo investigación.

Durante los experimentos de permeación descritos anteriormente, se extrajeron alícuotas de 10 µL del compartimento donante en los puntos de tiempo 0, 60, 120 y 180 minutos. Estas alícuotas se analizaron por HPLC para determinar el grado de metabolismo presistémico con el tiempo.

Con estos métodos, se probaron soluciones acuosas de sales de profármacos y soluciones de bases de profármacos en disolventes orgánicos, codisolventes y tensioactivos en cuanto a su solubilidad, su coeficiente de permeación y su metabolismo y estabilidad presistémicos. Las formulaciones más estudiadas tenían solubilidades de al menos 10 % (m/v) y coeficientes de permeación de profármacos de $P_{app} > 1 \times 10^{-6}$ cm/s. Dentro de los períodos de tiempo probados, no hubo un metabolismo presistémico significativo de profármacos en ambas preparaciones de mucosa porcina.

Ejemplo 7. Farmacocinética

Se ensayó la farmacocinética de profármacos y fármacos originales después de la administración transmucosa en la cavidad nasal o bucal en ratas Wistar. Estos datos confirmaron una rápida absorción (en minutos) de los profármacos bajo investigación en sangre y cerebro, biodisponibilidad en el cerebro de profármacos similares a los producidos por inyecciones intravenosas y un BBRC mucho más alto, en comparación con la administración oral como comprimidos del fármaco original relacionado.

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

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

Se llevaron a cabo estudios de farmacocinética usando la administración intranasal y sublingual de la sal de maleato de Memogain.

Informe intranasal:

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

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

Informe sublingual:

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

- a. Galantamina al 5 % en agua, 20 µL debajo de la lengua que contienen 1 mg

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

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

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

Gluconato de Memogain:

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

El gluconato de Memogain es altamente soluble en agua y no tiene sensación de ardor en la nariz, ni sabor ni olor. La dosificación intranasal se puede realizar con métodos sencillos de bomba de atomización, aunque también se pueden utilizar muchos otros métodos. Como Memogain es un precursor farmacológicamente inactivo de la galantamina y se administró por vía intranasal como gluconato, no se observaron efectos secundarios gastrointestinales.

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

Los datos se muestran en la Figura 13. A los ratones se les inyectaron 3 mg/kg iv de Memogain o galantamina. Los datos demuestran claramente que la galantamina no se distribuye bien en el cerebro (BBRC ~ 1:1), mientras que Memogain tiene una BBRC mucho más alto (8:1).

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

Ejemplo 9. Memogain intranasal es más potente que la galantamina

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

Ejemplo 10. Efecto de primer paso de Memogain

Se evaluó el efecto de primer paso de GLN-1062 después de la dosificación intravenosa e intraportal de 3 mg/kg en ratas Wistar (Figura 8). Se observó que GLN-1062 experimenta un efecto de primer paso al disminuir rápidamente los niveles de concentración en sangre independientemente de si se administró i.v. o i.n. Por el contrario, los niveles de concentración de galantamina liberados de GLN-1062 por escisión enzimática no disminuyeron de manera similar rápidamente. Además, se observaron niveles de concentración máxima más altos de GLN-1062 en el cerebro y la sangre después de la administración i.v. en comparación con la administración intraportal. A partir de estos datos, se estimó que el efecto de primer paso estaba entre el 35 y el 45 %.

Cuando se administró GLN-1062 por vía intranasal a la misma dosis, se observaron niveles de concentración máxima igualmente altos en el cerebro que después de la administración i.v., lo que indica que la captación en el cerebro fue tan eficiente como después de la administración i.v. y con poca alteración por un efecto de primer paso.

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

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

15 Los datos de los experimentos con perros demuestran:

- Relación cerebro: sangre de Memogain (120 minutos después de la administración) = 9
- Relación cerebro: sangre de galantamina (120 min después de la administración) = 1 - 1,5
- Memogain en sangre $t_{1/2}$ = 90 minutos (animales conscientes)
- Galantamina $t_{1/2}$ = 6 horas (animales conscientes)
- 20 – Los niveles bajos de galantamina en sangre indican menos efectos secundarios
- Las altas concentraciones en cerebro de Memogain indican la liberación de galantamina de Memogain principalmente en el cerebro.

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

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

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

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

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

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

Los beneficios clave son los siguientes:

1. Mayor biodisponibilidad y mayor eficacia en el órgano diana
2. Niveles más bajos de efectos secundarios periféricos
3. La farmacocinética se puede ajustar a las necesidades médicas (suministro sostenido)
4. Dosificación no limitada por efectos adversos gastrointestinales
- 50 5. Inicio más rápido y fuerte de los beneficios médicos
6. No es necesario aumentar la dosis (para mejorar el cumplimiento)
7. Administración inmediata de dosis eficaces.
8. Mejor cumplimiento del paciente.

55 Se demostró una mayor biodisponibilidad en el cerebro y una mayor eficacia como potenciador de la cognición mediante estudios de farmacodinámica usando paradigmas de cognición adecuados en modelos animales de deterioro cognitivo. Se demostró una incidencia drásticamente reducida de efectos adversos gastrointestinales, es decir, arcadas y emesis, para la administración intranasal de Memogain en comparación con la administración oral de dosis idénticas de Memogain o galantamina. Para la administración intranasal del Memogain progalantamina, incluso con dosis muy altas, los efectos secundarios relacionados con el sistema GI prácticamente habían desaparecido, como resultado combinado de una mejor penetración cerebral del profármaco lipofílico y evitar el tracto gastrointestinal durante la administración del fármaco.

En resumen, la administración oral de Memogain y galantamina proporciona una penetración de la BHE comparable

debido a la rápida escisión de Memogain (a galantamina) después de la administración. Las sales de Memogain no proporcionan un efecto mejorado notable cuando se administran por vía oral a la misma concentración.

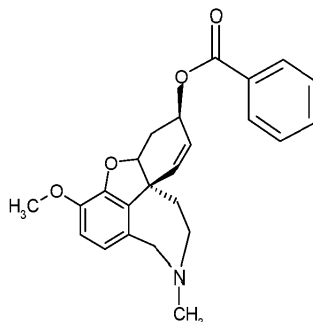
5 La administración intravenosa (i.v.) de Memogain en comparación con la galantamina demuestra una penetración de la BHE enormemente mejorada para Memogain debido a su naturaleza más hidrófoba. La administración i.v. de galantamina proporciona solo una ventaja muy pequeña (si la hay) en comparación con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

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

15 La penetración de galantamina en el cerebro no se ve potenciada por la administración i.n. de galantamina, ya que la naturaleza hidrófila de la molécula prohíbe la penetración eficaz independientemente de la vía de administración. La administración i.n. de galantamina puede evitar algunos efectos secundarios comunes (Leonard et al., (2007)) de la galantamina al evitar la administración a través del tracto digestivo. Sin embargo, la eficacia como potenciador de la cognición de la molécula no se mejora debido la pobre BBRC restante.

REIVINDICACIONES

1. Sustancia química de acuerdo con GLN-1062 o una sal y/o hidrato de la misma



para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo, en la que dicho tratamiento comprende la administración transmucosa, seleccionada entre administración sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia.

2. Sustancia química de acuerdo con GLN-1062 o una sal y/o hidrato del mismo para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo, en la que dicho tratamiento comprende administración transmucosa, seleccionada entre administración intranasal, sublingual o bucal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia, y en la que la sustancia química está en forma de emulsión o sistema de administración de fármaco auto-microemulsificante (SMEDD).

3. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia química está presente como una sal.

4. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada a deterioro cognitivo de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que la sal comprende sales y/o hidratos estequiométricos y/o no estequiométricos de la sustancia química de acuerdo con GLN 1062, por lo que la sal se describe como:

GLN 1062 · n HX · m H₂O,
en la que n, m = 0 - 5 y n y m pueden ser iguales o diferentes, y HX = un ácido.

5. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia química está presente como una sal de maleato.

6. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia química o sal de la misma tiene una solubilidad en agua de al menos 10 % en peso por volumen (p/v), y preferiblemente tiene una solubilidad en agua de al menos 30 % en peso por volumen (p/v).

7. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia química o sal de la misma se administra a una dosis de 1 a 100 mg una a tres veces al día.

8. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedad cerebral asociada con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia química o sal de la misma se administra a una dosis de 2 a 40 mg, dos veces al día.

9. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la administración intranasal se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sustancia química usando un dispositivo de dosis medida adecuado, tal como un atomizador, aerosol, aerosol de bomba, gotero, tubo exprimible, botella exprimible, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medida, inhalador de aerosol nasal, dispositivo nasal de presión de aire positiva continua y/o dispositivo de administración bidireccional accionado por respiración.

10. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración sublingual se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sustancia química debajo de la lengua por un comprimido sublingual, colocando una o más gotas de una solución, o una cantidad de partículas en

forma de polvo liofilizado o emulsión debajo de la lengua y/o rociando la parte inferior de la lengua con un volumen preseleccionado de una composición líquida que comprende la sustancia química.

- 5 11. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración bucal se realiza administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sustancia química al vestíbulo bucal interior de la boca entre la mejilla y las encías como un polvo o emulsión liofilizados, una unidad de dosificación bucal que comprende un portador polimérico bioerosionable o un comprimido que se desintegra en la boca o bucodispersable (ODT).
- 10 12. Sustancia química para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la enfermedad cerebral a tratar se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer y/o Parkinson, otros tipos de demencia, esquizofrenia, epilepsia, accidente cerebrovascular, poliomielitis, neuritis, miopatía, deficiencias de oxígeno y nutrientes en el cerebro
- 15 después de hipoxia, anoxia, asfixia, paro cardíaco, síndrome de fatiga crónica, varios tipos de intoxicación, anestesia, particularmente anestesia neuroléptica, trastornos de la médula espinal, inflamación, particularmente trastornos inflamatorios centrales, delirio posoperatorio y/o delirio posoperatorio subsindrónico, dolor neuropático, abuso de alcohol y drogas, deseo adictivo de alcohol y nicotina y/o efectos de la radioterapia.
- 20 13. Composición farmacéutica que comprende una sustancia química de acuerdo con GLN-1062 para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con deterioro cognitivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende la sustancia a administrar de 2 a 40 % en peso por peso (p/p) en forma de comprimido sublingual o bucal, o una emulsión o un sistema de administración de fármaco auto-microemulsificante (SMEDD).

Fig. 1

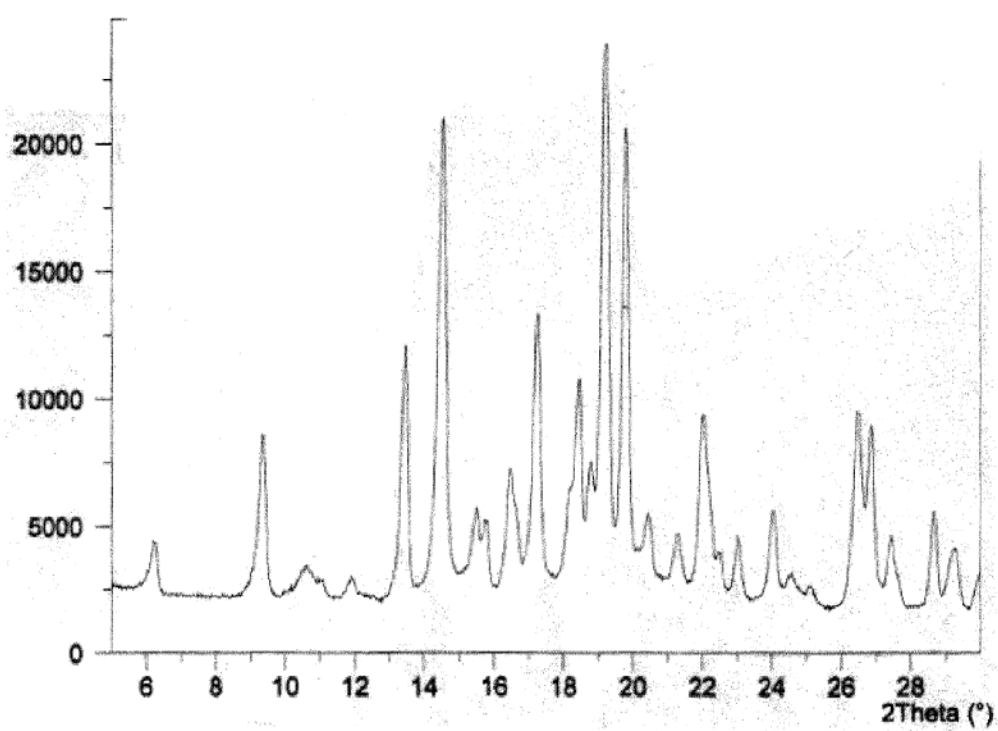


Fig. 2

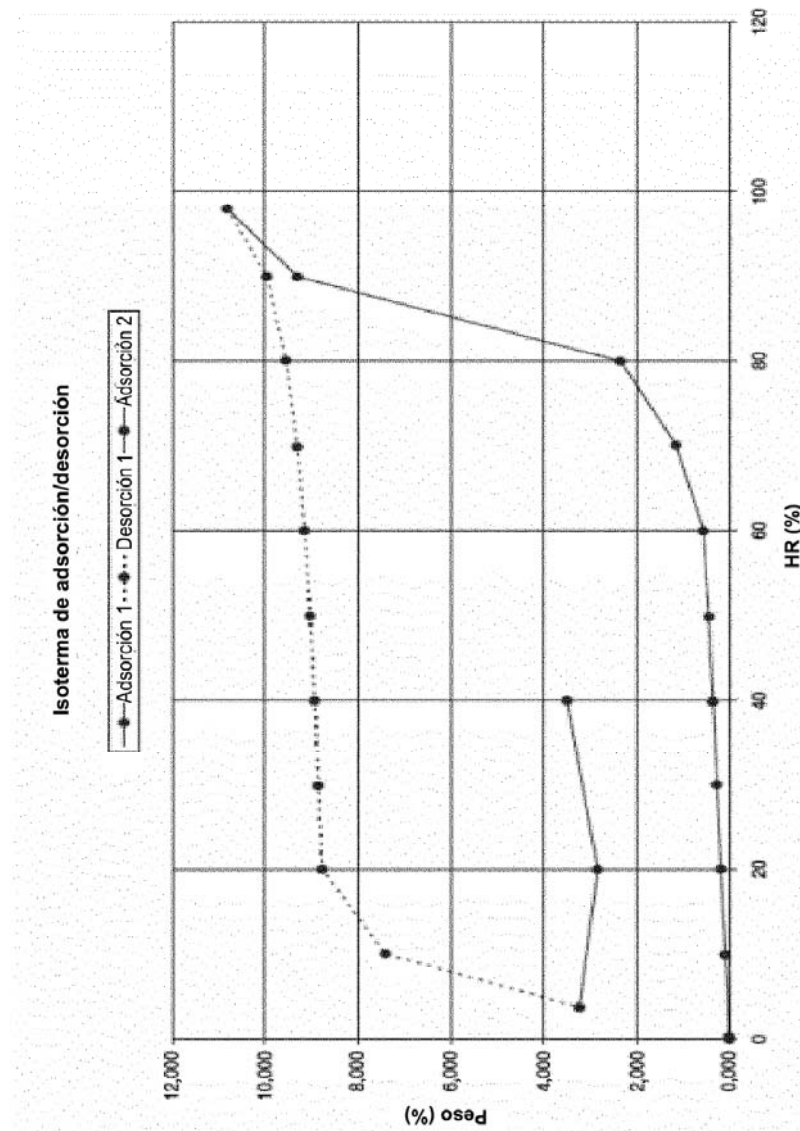


Fig. 3

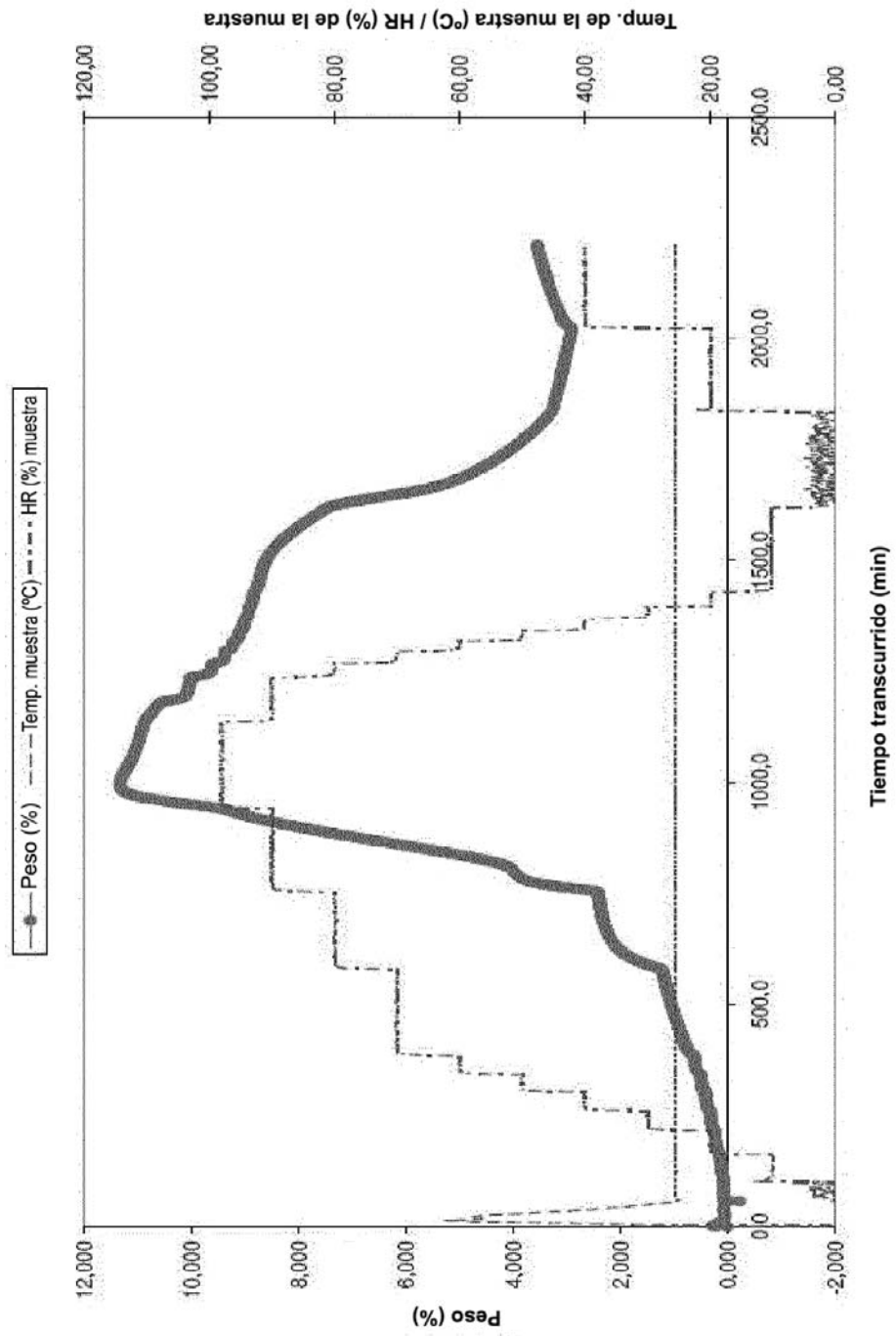


Fig. 4

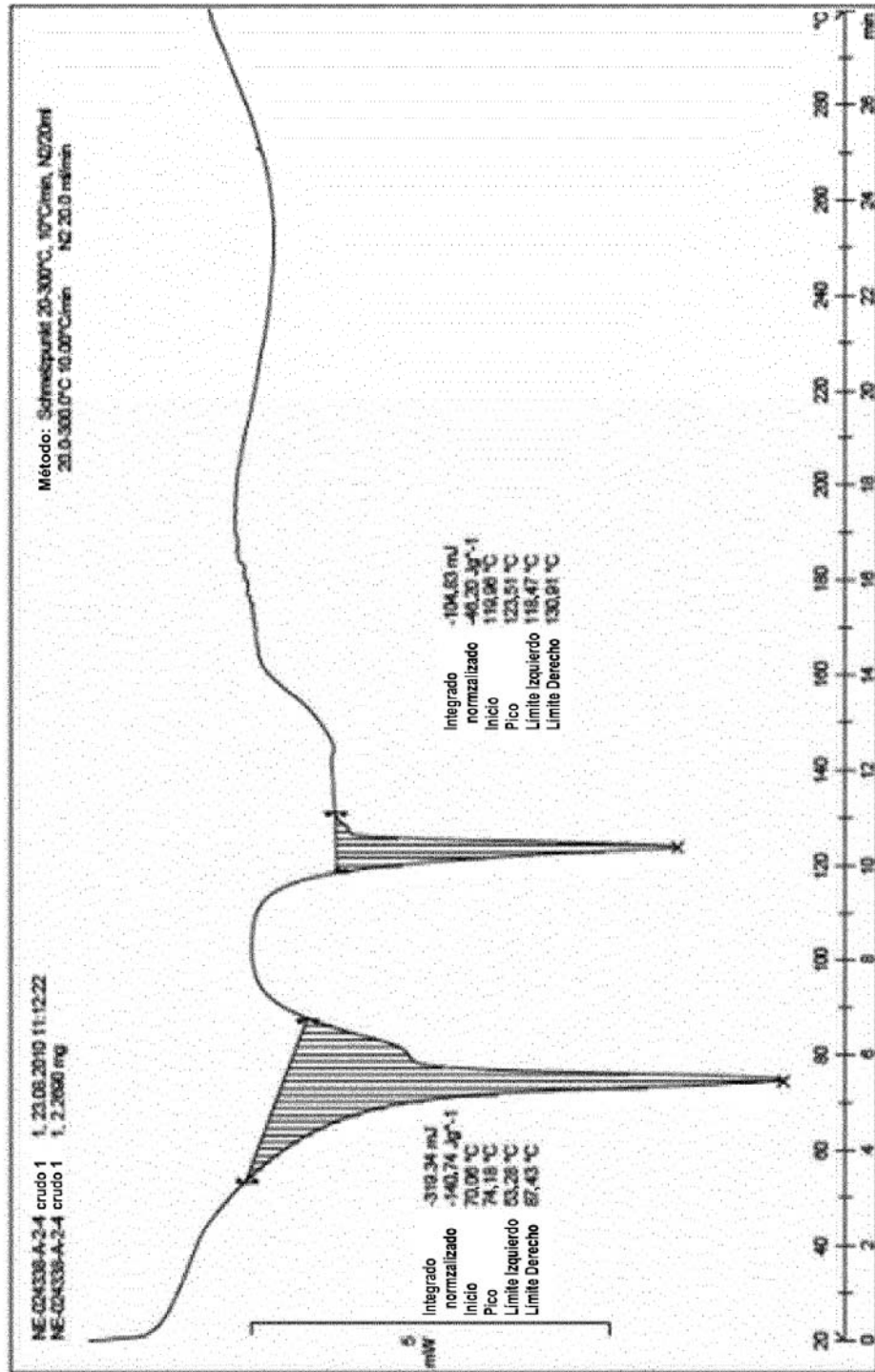


Fig. 5

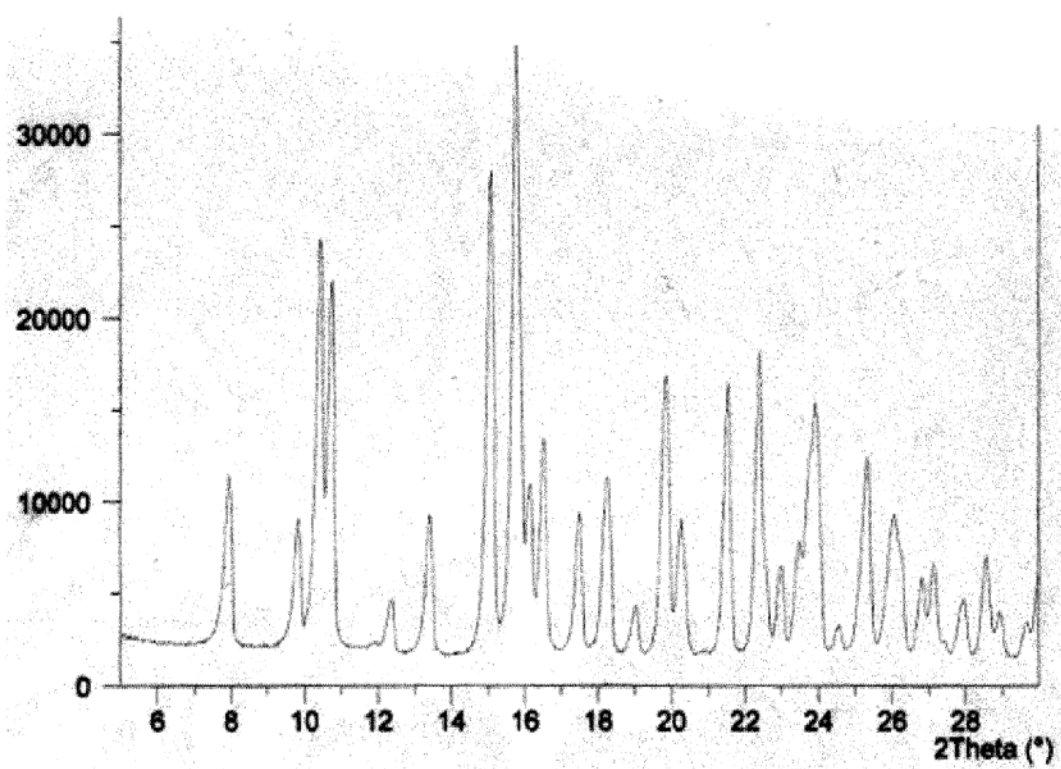


Fig. 6

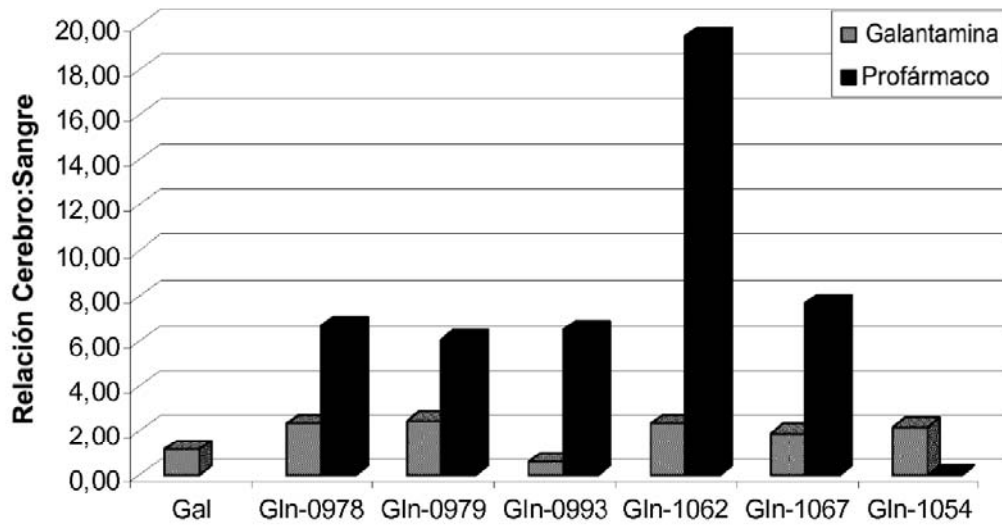


Fig. 7

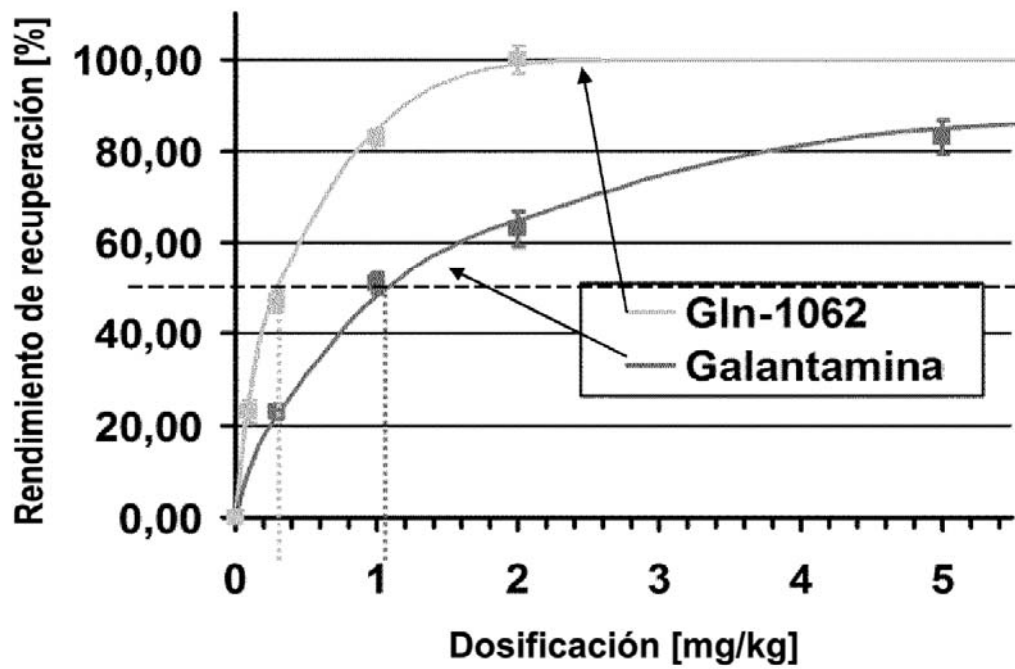


Fig. 8

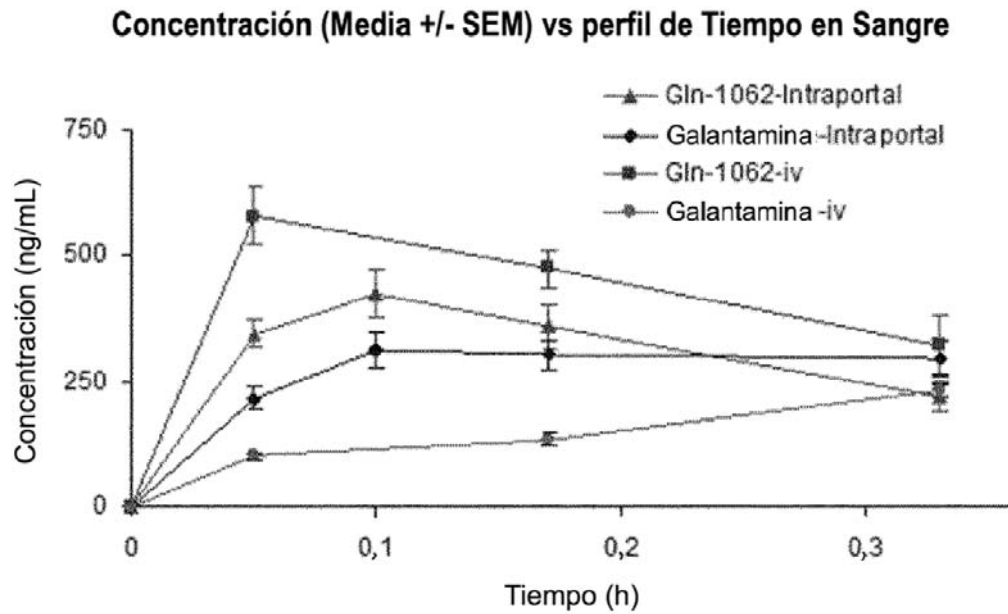


Fig. 9

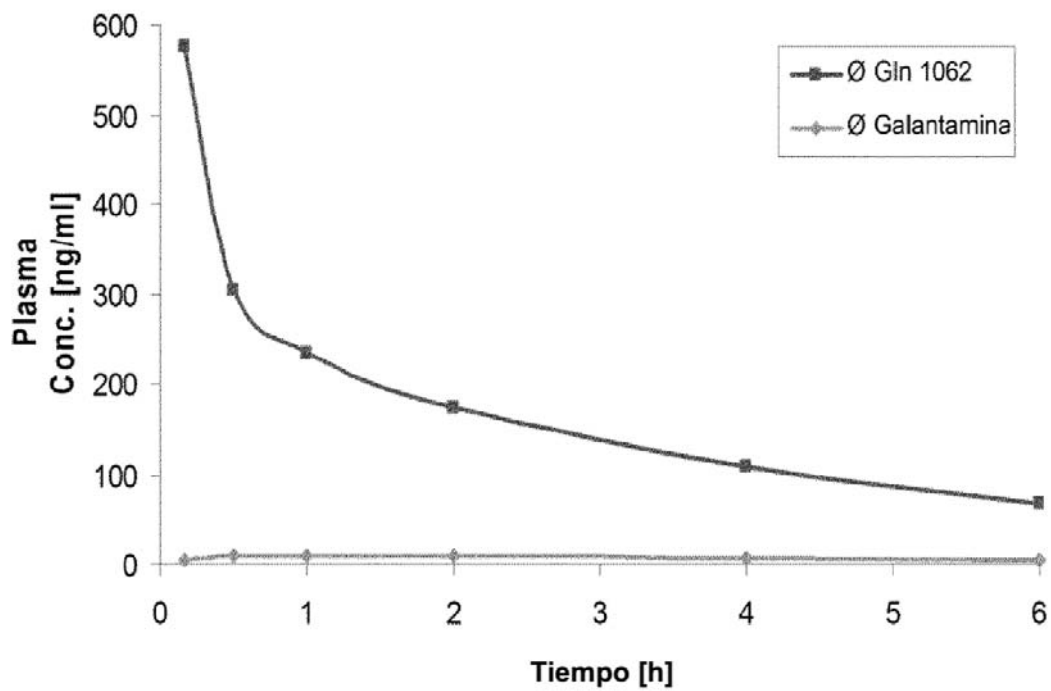


Fig. 10

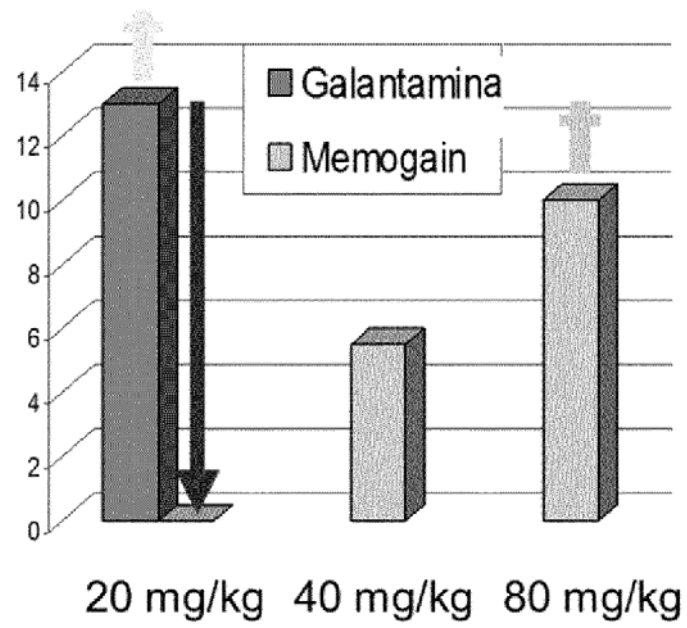


Fig. 11

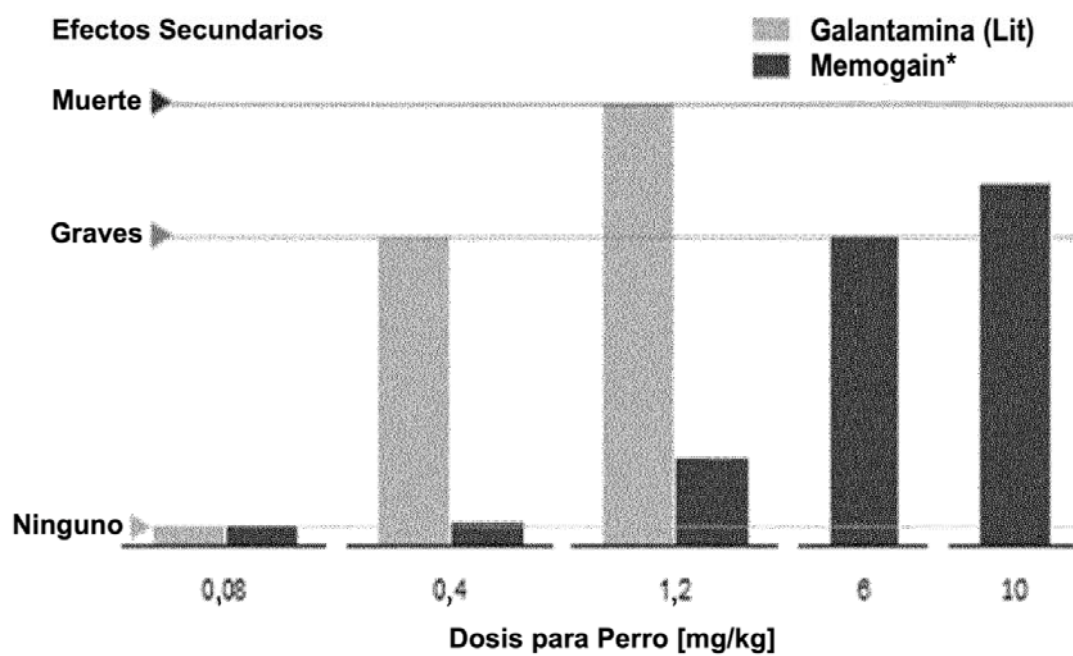


Fig. 12

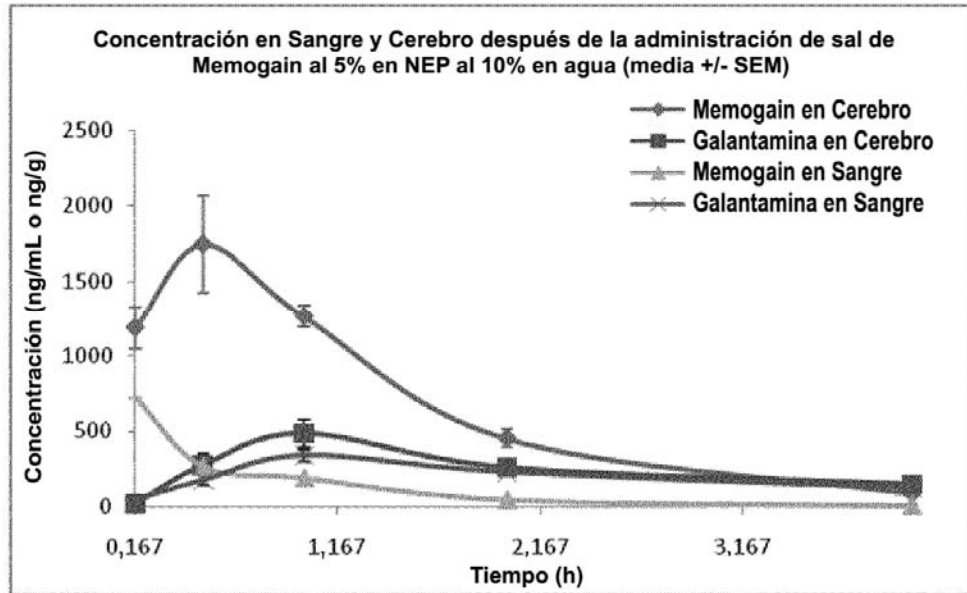


Fig. 13

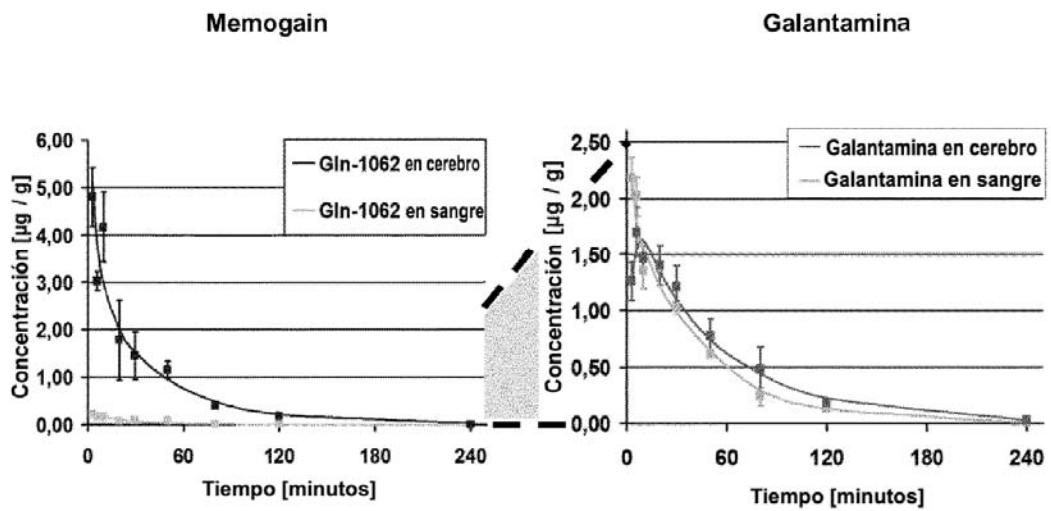


Fig. 14

