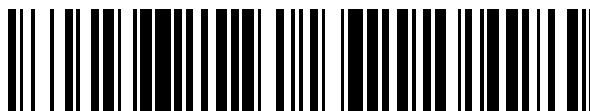


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 716**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06727482 .9**
96 Fecha de presentación: **14.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874311**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **MÉTODO PARA PREVENIR, RETRASAR O REVERTIR LA DEPOSICIÓN ANORMAL DE AMILOIDE.**

30 Prioridad:
15.04.2005 IT PD20050109
19.01.2006 IT PD20060014

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
RESEARCH & INNOVATION S.P.A.
VIA SVIZZERA 16
PADUA, IT

72 Inventor/es:
LEON, ALBERTA y
DALLE CARBONARE, MAURIZIO

74 Agente: **No consta**

ES 2 374 716 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

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia al uso farmacológico de compuestos específicos que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas, a saber, nicardipina, en la prevención o terapia de enfermedades asociadas con, o con riesgo de, amiloidosis cerebral. Más específicamente, el solicitante sorprendentemente ha descubierto que la nicardipina, independientemente de su conocida capacidad para interferir con el flujo de calcio en ciertas células de mamífero, es capaz de interferir con la formación de los péptidos amiloidogénicos y/o capaz, independientemente de los efectos en la producción beta-amiloide (A β), de aumentar el flujo de los péptidos amiloidogénicos A β del sistema nervioso central y, por lo tanto, es aplicable en la prevención o terapia de enfermedades, tales como la enfermedad de Alzheimer, angiopatías amiloides cerebrales, encefalopatía espongiiforme, escurpie, típicamente asociadas con, o con riesgo de, amiloidosis cerebral.

Descripción de la técnica relacionada

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa crónica, considerada actualmente como una de las causas más frecuentes de demencia senil. Recientes estudios epidemiológicos en todo el mundo indican que aproximadamente 18 millones de personas están actualmente afectadas por demencia, de las cuales 700.000 están en Italia. Las terapias con medicamentos actuales (por ejemplo Donepezil, galantamina, rivastigmina, etc.), aunque de utilidad clínica para proveer beneficios sintomatológicos en las fases tempranas de AD, no detienen la progresión de la enfermedad ni son de beneficio significativo alguno en los estadios avanzados (Brangman, 2003).

Desde una perspectiva neuropatológica, una de las características neuropatológicas más llamativas de AD es la acumulación de los péptidos 4-kDa A β , principalmente péptidos A β 1-40 y 1-42, como depósitos fibrilares en la parénquima cerebral (placas seniles) y vasos cerebrales. Esto, junto con recientes pruebas que indican, por ejemplo, que

- a) la acumulación de péptidos A β en el cerebro y a lo largo de vasos cerebrales (angiopatía amiloide) está invariablemente asociada no sólo con el AD familiar sino también con el AD esporádico, un fenómeno que ahora se sabe que ocurre, al menos en parte, en enfermedades típicamente clasificadas como demencia vascular;
- b) los péptidos A β acumuladores son potencialmente neurotóxicos, bien directamente o indirectamente, a través de acciones sobre las células no neuronales encontradas en el cerebro (por ejemplo, células microgliales), cuya activación está acompañada por la producción de mediadores potencialmente tóxicos o inflamatorios (p.ej. radicales de oxígeno y citoquinas pro-inflamatorias, etc.);

ha llevado hasta la fecha a un reconocimiento cada vez mayor de que las alteraciones en la producción y/o desecho de péptidos cerebrales A β influyen profundamente en el grado y progresión de enfermedades acompañadas por amiloidosis cerebral, aquí incluido no sólo la enfermedad del Alzheimer. Como consecuencia, las estrategias farmacológicas que se dirigen a reducir la producción y/o acumulación de péptidos A β en el cerebro tienen el potencial de impedir, retardar o revertir la progresión de las enfermedades acompañadas de, o con riesgo de, acumulación cerebral de péptidos amiloidogénicos A β , una posibilidad mostrada hoy, al menos experimentalmente, como de valor clínico potencial (véase la revisión de Hardy y Selkoe, 2002).

Desde una perspectiva científica, ahora resulta claro que los péptidos A β en el cerebro están generados a partir de la proteína precursora amiloidea (APP) mediante procesos proteolíticos que involucran un conjunto de proteasas limitadas por membrana. De hecho, dos enzimas proteolíticas, llamadas beta-secretasas y gamma-secretasas, han sido ahora identificadas y se ha demostrado que están implicadas en el despegamiento secuencial APP que resulta en la producción de fragmentos de péptidos A β , incluidos aquí los fragmentos amiloidogénicos A β 1-40 y 1-42. Además, una metaloproteasa, llamada alfa-secretasa ha sido identificada, cuya acción proteolítica contrarresta la producción de los fragmentos amiloidogénicos porque está dirigida a un lugar interno dentro de la secuencia de péptido A β . Por otra parte, experimentos realizados con células modificadas genéticamente o animales transgénicos que llevaban mutaciones asociadas con casos raros heredados de AD, tales como aquellos, por ejemplo, encontrados en APP mismo, han demostrado que estas mutaciones causan una producción aumentada de péptidos A β , en particular la producción A β 40/42 en términos de niveles absolutos o respecto del A β total (A β tot), un fenómeno correlacionado con la tasa de deposición amiloidea. Todo esto, junto con otras pruebas que muestran, por ejemplo que A β es un producto normal del metabolismo celular de APP (Sinha y Lieberburg, 1999), no sólo ha arrojado luz sobre los mecanismos patogénicos implicados en AD familiar, sino que también ha llevado a la hipótesis de que alteraciones en el metabolismo APP ocurren en enfermedades asociadas con enfermedades amiloidogénicas cerebrales distintas al AD familiar (p.ej. AD esporádico, angiopatías amiloides cerebrales, etc.). Además, como una consecuencia y con la disponibilidad de modelos experimentales de AD, en años recientes los estudios se han enfocado no sólo en la mejor comprensión de las vías fisiológicas implicadas en el procesamiento de APP en el cerebro, sino también su regulación, en un intento de proveer modos nuevos, aquí incluyendo medicamentos nuevos, para intervenir en la producción/acumulación de los péptidos amiloidogénicos A β en el cerebro (Selkoe, 2002).

Actualmente, desde una perspectiva farmacológica, pruebas cada vez mayores demuestran que el metabolismo APP y la consiguiente formación de los péptidos amiloidogénicos A β pueden ser manipulados farmacológicamente. Por ejem-

5 plo, agentes capaces de inhibir la actividad de las beta-secretasas o gama-secretasas han demostrado que disminuyen la formación de péptidos A β , mientras que agentes capaces de activar la proteína quinasa C, una importante enzima fosforilante, aumentan la secreción de APP soluble, un efecto debido a la estimulación de la alfa-secretasa y, como tal, la preclusión de la formación de los péptidos amiloidogénicos A β (Racchi y Govoni, 2003). También resulta intrigante el reciente descubrimiento de que ciertos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) disminuyen, más o menos selectivamente, la producción neuronal del péptido amiloidogénico A β 1-42 (Weggen et al., 2001; Eriksen et al., 2003). Merece la pena señalar que el efecto reductor del A β 1-42 del AINE identificado (flurbiprofeno, indometacina, ibuprofeno) ocurre de una manera independiente de su acción antiinflamatoria (Eriksen et al., 2003). Más bien, pruebas recientes indican, sorprendentemente, que estos compuestos se comportan como moduladores alostéricos de la enzima gama-secretasa implicada en la formación de los péptidos amiloidogénicos A β (Behr et al., 2004). Otros enfoques terapéuticos potenciales actualmente siendo investigados incluyen sustancias capaces de interferir con la deposición de los péptidos amiloidogénicos, tales como rompedores de beta-láminas, dentro del cerebro mismo así como procedimientos de vacunación o sustancias dirigidas a facilitar el flujo de los péptidos amiloidogénicos del cerebro a la corriente sanguínea.

15 W002/078670 muestra un método y un dispositivo para administrar un número de fármacos, a saber neuroprotectores, mediante perfusión cerebroespinal en patologías tales como apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o trauma, en donde dichas enfermedades neurodegenerativas comprenden, pero no están limitadas a, la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple, mientras que los neuroprotectores pueden de nuevo ser una larga lista de productos que incluyen inter alia la nicardipina.

20 W000/02543 muestra el uso de una combinación del AT₁ antagonista valsartán y un bloqueador de canal de calcio, que es del tipo dihidropiridinas o diltiazem y del tipo verapamilo agentes no-dihidropiridina, para tratar una larga lista de patologías heterogéneas caracterizadas por desórdenes vasculares, tales como por ejemplo hipertensión, arterioesclerosis, fallo renal, retinopatía diabética, desórdenes cognitivos y apoplejía.

25 Del mismo modo, W003/097067 muestra el uso de una combinación de inhibidor ACE, un bloqueador de canal de calcio, que de nuevo es del tipo dihidropiridinas o no dihidropiridinas del tipo diltiazén y verapamilo, y un diurético para tratar la misma larga lista de patologías heterogéneas basadas en desórdenes vasculares.

Resumen de la invención:

30 La presente invención hace referencia a la aplicación farmacológica de una molécula para su uso para impedir, retardar o revertir la progresión de la enfermedad de Alzheimer u otras patologías caracterizadas por la deposición anormal de péptidos amiloidogénicos A β . El solicitante ha descubierto sorprendentemente que compuestos que pertenecen a la clase dihidropiridina de bloqueadores de canales de calcio son, a diferencia de otros, eficaces en la disminución de la producción/liberación de los péptidos A β de células cerebrales así como eficaz en aumentar el flujo de péptidos amiloidogénicos A β del cerebro a la sangre (véase a continuación).

35 Más específicamente, el solicitante descubrió que 1) al emplear la línea celular neuroglioma establemente transfectada con APP humano portando mutación asociada con la enfermedad de Alzheimer, que la nicardipina y el nifedipino, en concentraciones de 10 o 30 μ M induce una robusta y significativa inhibición dependiente de concentración en cantidad de isoformas de péptidos amiloidogénicos A β , evaluado a través de técnicas ELISA, acumulando en el medio de cultivo (Tabla 1), mientras que la dihidropiridina BayK 8644 muestra como otras dihidropiridinas, nitrendipino y nimodipino (véase Facchinetti et al., 2006), un efecto no apreciable. Esto, junto con la observación de que los dos estereoisómeros de nifedipino, es decir, (+) nifedipino y (-) nifedipino, aunque se sabe que poseen diferente actividad farmacológica como antagonistas del calcio, muestran una eficacia similar para inhibir la cantidad de los péptidos amiloidogénicos A β encontrados en el medio de cultivo, demuestra claramente que los efectos inhibidores observados no involucran sus propiedades bloqueadoras de canal de calcio. Además, el solicitante descubrió 2) al emplear animales transgénicos (ratones TG2576) sobre-expresando APP humano portando la mutación sueca, que dihidropiridinas, tales como la nicardipina, inducen, con la administración parenteral, un aumento del flujo desde el cerebro a la sangre de péptidos amiloidogénicos cerebrales, un efecto reflejado por su rápido aumento en la corriente sanguínea. Este efecto, junto con la observación de que éstas, y no otras dihidropiridinas conocidas que se portan como bloqueadores de canal de calcio (por ejemplo nimodipina) también disminuyen la formación de péptidos amiloidogénicos A β de las células neuronales in vitro, hace que la nicardipina, inesperadamente sea de particular utilidad en enfermedades asociadas con amiloidosis cerebral. Desde luego, los resultados obtenidos contrastan fuertemente con las conclusiones insatisfactorias que derivan del metaanálisis de estudios clínicos realizados con dihidropiridinas, tales como nimodipina, en AD. De hecho, se ha informado recientemente, a diferencia de la molécula aquí reivindicada, que las dihidropiridinas, nimodipina y nitrendipina, aunque generalmente consideradas como prototipos de los bloqueadores de canal de calcio que pertenecen a la familia dihidropiridina, no disminuyen significativamente la cantidad de péptidos amiloidogénicos A β encontrados en medio de cultivo de una variedad de diferentes líneas celulares neuronales, sino que más bien y en contraste aumentan la cantidad de isoforma beta amiloide 1-42 (Facchinetti et al, 2006).

60 En resumen, la presente invención identifica una molécula específica que pertenece a la familia dihidropiridina, tal como nicardipina, capaz inesperadamente de interferir con la formación de péptidos amiloidogénicos A β y/o aumentar su flujo del sistema nervioso central y, como tal, capaz de reducir la deposición A β en el cerebro en enfermedades asociadas con, o con riesgo de, amiloidosis cerebral, tales como la enfermedad de Alzheimer, angiopatías amiloides cerebrales y encefalopatías espongiiformes y escrapie. Además, la presente invención hace referencia al uso del compuesto mencio-

nado anteriormente. La presente invención también hace referencia al uso de compuestos de la molécula reivindicada aquí, en asociación con otras sustancias farmacológicamente activas capaces de afectar la carga amiloide en el cerebro, tales como antioxidantes, agentes antiinflamatorios, inhibidores de proteasa, inhibidores de acetilcolinesterasa, etc.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Los objetivos y las ventajas que derivan del uso médico de la dihidropiridina nicardipina, objeto de la presente invención, en condiciones patológicas caracterizadas por amiloidosis cerebral, serán explicados de mejor modo en la siguiente descripción detallada de la invención. De hecho, el solicitante ha descubierto, por primera vez, que el tratamiento con el compuesto objeto de la presente invención reduce significativamente, en contraste con otras dihidropiridinas clínicamente en uso (por ejemplo nimodipina, nitrendipina) como bloqueadores de canal de calcio, la cantidad de péptidos amiloideogénicos A β que se acumulan en el medio de cultivo de líneas celulares transfectadas humanas expresando una isoforma del gen APP695 asociado con la enfermedad de Alzheimer. Este efecto, tal y como se ejemplifica por la capacidad de los dos estereoisómeros de niguldipina, es decir (+) niguldipina y (-) niguldipina para ejercer, a diferencia de su eficacia farmacológica distinta como antagonistas de canal de calcio, eficacia similar para inhibir la cantidad de péptidos amiloideogénicos A β encontrados en el medio de cultivo, no involucra la acción de estos compuestos en canales de calcio gobernados por voltaje, y como tales, son una absoluta novedad.

Además, el solicitante ha descubierto que el tratamiento de animales transgénicos (ratones TG2576), sobreexpresando APP humano portando la mutación sueca, con el compuesto objeto de la presente invención, induce un aumento significativo de la concentración de péptidos amiloideogénicos en la corriente sanguínea de los animales tratados, un efecto evidente ya a las 3 horas después de su administración. Esto, dado que el procesamiento proteolítico de APP ocurre principalmente, sino enteramente, dentro del cerebro, refleja un flujo aumentado de estos péptidos desde el tejido cerebral, donde se sabe que se acumulan en diferentes condiciones patológicas.

Ejemplo 1

Células neuroglioma humanas (H4), establemente transfectadas con el gen codificante para la proteína humana APP695 teniendo mutaciones relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, han sido utilizadas. La expresión de la proteína APP695 está bajo el control de un promotor constitutivamente activo.

Las células fueron cultivadas en OPTI-MEM conteniendo 10% de SFB (suero fetal bovino), higromicina (0,2 mg/ml) y blastidina (0,002 mg/ml).

El péptido A β en células es producido por el procesamiento secuencial de beta-secretasas y gama-secretasas proteasas y luego es secretado en el medio del cultivo.

30 La concentración de péptidos en el medio extracelular se midió usando una metodología ELISA específica. Tal y como se muestra en la tabla 1, el tratamiento de las células con 10-30 μ M de diferentes dihidropiridinas consideradas se descubrió estar acompañado por una reducción significativa de la cantidad de péptidos A β encontrados en el medio de cultivo. En estas condiciones, la supervivencia celular, tal y como se evaluó bioquímicamente empleando el ensayo MTT tradicional, no fue afectada.

35 Dado que las dihidropiridinas ocurren típicamente en mezclas racémicas, con un único estereoisómero poseyendo actividad bloqueadora de canal de calcio, el solicitante investigó también el efecto del único enantiómero. Tal y como se ejemplifica en la tabla 1, se descubrió que tanto la (+) niguldipina como la (-) niguldipina eran eficaces para reducir la cantidad extracelular de péptidos A β (57% y 53% de inhibición a 30 μ M respectivamente). Merece la pena señalar que el enantiómero (-) niguldipina, en contraste a (+) niguldipina, no es activo como antagonista de canal de calcio. Además, la dihidropiridina BayK 8644, a diferencia de la nicardipina y la niguldipina, no afectó el contenido beta amiloide en el medio de cultivo para células H4/APP (Tabla 1), indicando que algunas, pero no todas las dihidropiridinas, tienen el efecto reductor de A β .

Ejemplo 2

45 La dihidropiridina seleccionada nicardipina (véase tabla 2) así como la nimodipina fueron administradas en animales TG2576 a una dosis de 10 mg/kg i.p. Los animales fueron sangrados antes del tratamiento para la evaluación de los péptidos A β circulantes basales así como 3 horas después del tratamiento. La determinación de la concentración sanguínea de péptidos amiloideogénicos A β se realizó utilizando la técnica ELISA. Los resultados, mostrados en la tabla 2, demuestran que la administración de nicardipina provoca un aumento significativo de la cantidad de péptidos amiloideogénicos A β circulantes, un resultado indicador de un flujo aumentado del tejido cerebral de estos péptidos.

50 Sorprendentemente, la nicardipina, en fuerte contraste con su capacidad de reducir la formación de péptidos amiloideogénicos A β in vitro, provoca elevaciones en los péptidos amiloideogénicos A β circulantes totales. En contraste, la nimodipina, informado previamente de que elevaba selectivamente A β 1-42 tanto in vitro como in vivo (véase también Facchinetti et al. 2006), no afecta los niveles sanguíneos totales de los péptidos amiloideogénicos A β . Como los péptidos amiloideogénicos A β circulantes generalmente son considerados de origen cerebral, esto indica que algunas, pero no otras, dihidropiridinas aumentan el flujo de estos péptidos del cerebro a la sangre.

En la presente invención el solicitante reivindica la dihidropiridina nicardipina para el uso en el tratamiento de pacientes afectados por patologías tales como la enfermedad de Alzheimer, angiopatías amiloides cerebrales u otras patologías caracterizadas por una deposición anormal de péptidos amiloidogénicos A β .

5 La molécula objeto de la presente invención puede ser empleada sola o en asociación con otros agentes terapéuticos seleccionados para la preparación de compuestos farmacéuticos útiles para objetivos terapéuticos específicos. Los agentes terapéuticos seleccionados para ser utilizados en combinación con las moléculas objeto de la presente invención, pueden ser elegidos entre: antioxidantes, inhibidores de proteasa, inhibidores de acetilcolinesterasa, anticonvulsivos, 10 neurolépticos, neurolépticos típicos, antidepresivos, agonistas de dopamina, agonistas-gaba, medicamentos para la mejora de la memoria, medicamentos antiinflamatorios, analgésicos (por ejemplo opioideos, salicilatos, pirazólicos, indólicos, antranílicos, aril-propiónicos, aril-acéticos, oxicam, piranocarboxílicos, glucocorticoides, inhibidores cox2 y acetaminofeno).

15 Las vías de administración que pueden ser utilizadas para el tratamiento preventivo o terapéutico pueden ser orales, parenterales, tópicas, transdérmicas, rectales, sublinguales o nasales. El compuesto nicardipina objeto de la presente invención puede ser administrado en compuestos farmacéuticos en combinación con excipientes, dispersantes y diluyentes, conocidos o nuevos, compatibles con su uso farmacéutico, con el objetivo de obtener una mejor entrega de las sustancias activas al lugar de acción y una liberación rápida o sostenida o lenta. La dosificación dependerá de la gravedad de la patología y de la vía de administración así como del estado físico de los pacientes (edad, peso corporal, condiciones generales de salud). Como ejemplo, pero no uno limitador, las dosis pueden ser de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal como administraciones repetidas diarias por un periodo de entre 2 y 16 semanas. Para la administración oral, 20 se pueden utilizar polvos dispersables, tabletas, cápsulas de gelatina duras o blandas, suspensiones, emulsiones, o soluciones. Para la administración parenteral, se pueden usar soluciones acuosas tamponadas o soluciones oleosas o suspensiones, o polvos dispersables liofilizados secos listos para usar. Para la administración tópica, transdérmica, rectal, sublingual o nasal, dichos compuestos pueden estar en forma de esparadrapo, supositorio, óvulos, aerosol, spray, emulsiones, suspensiones o soluciones.

25 BIBLIOGRAFÍA

1. Brangman SA, 2003 Long-term cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease: implications for long-term care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 18(2):79-84
2. Beher D, Elle C, Underwood J, Davis JB, Ward R, Karran E, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. 1999 Proteolytic fragments of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 are present in synaptic organelles and growth cone membranes of rat brain. *J Neurochem.* 72 (4):1564-73.
3. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, Ozols W, Jessing KW, Zavitz KH, Koo EH, Golde TE. 2003. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower A β 42 in vivo. *J Clin Invest.*; 112(3):440-9.
4. Esler WP, Wolfe MS. 2001. A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science.* 293(5534):1449-54.
5. Facchinetti F, Fasolato C., Del Giudice E, Burgo A., Furegato S., Fusco M., Basso E., Seraglia R., D'Arrigo A. and Leon A. 2006. Nimodipine selectively stimulates beta-amyloid 1-42 secretion by a mechanism independent of calcium influx blockage. *Neurobiol. Aging* 27(2): 218-27.
6. Hardy J, Selkoe DJ. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road therapeutics. *Science* 297(5580):353-6.
7. Murphy MP, Hickman LJ, Eckman CB, Uljon SN, Wang R, Golde TE. 1999. Gamma-Secretase, evidence for multiple proteolytic activities and influence of membrane positioning of substrate on generation of amyloid beta peptides of varying length. *J Biol Chem* 274 (17): 119914-23.
8. Racchi M, Govoni S. 2003 The pharmacology of amyloid precursors protein processing. *Exp Gerontol.* 38 (1-2):145-57
9. Selkoe DJ. 2002. Deciphering the genesis and fate of beta-amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease. *J. Clin Invest.* 110(10):1375-81
10. Sinha S, Lieberburg I. 1999 Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion. *Proc Natls Acad Sci U S A.* 96 (20):11049-53

11. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH. 2001 A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta 42 independently of cyclooxygenase activity. Nature 414(6860):212-6.

TABLAS

5 **Tabla 1** Efecto de diferentes dihidropiridinas en la secreción de beta-amiloide total. Células H4/APP confluyentes fueron incubadas durante dos horas con el vehículo (0,1% DMSO) o con nicardipina en diferentes concentraciones (3µM, 10µM, 30µM). Concentración beta-amiloide en medio de cultivo es expresada como % control.

Tratamiento	Dosis	%
Vehículo		100
Nicardipina	10µM	62*
	30µM	58*
(+)-Niguldipina	10µM	71*
	30µM	43*
(-)-Niguldipina	10µM	68*
	30µM	47*
BayK 8644	10µM	98
	30µM	96

*p<0,01 tratado vs vehículo

Test Dunnett después de ANOVA

10

Tabla 2 Los niveles de péptidos amiloidogénicos en plasma de ratones TG2576 antes y 3 horas después de la administración de las dihidropiridinas ejemplificadas

	Total Aβ (pM)	Total Aβ (%)	Aβ1-42 (pM)	Aβ1-42 (%)
Antes de tratamiento (n=7)	869,1±1434,1	100	38,1±4,4	100
Nimodipina 10 mg/kg (n=7)	759,1±27,0	87	59,5*±5,6	156
Antes del tratamiento (n=7)	1000,44±224,9	100	54,85±9,5	100
Nicardipina 10mg/kg (n=7)	1702,20*±204,9	170	97,11*±16,0	176

*p<0,01 tratamiento vs control (T-test)

REIVINDICACIONES

1. El uso de nicardipina en la preparación de compuestos farmacéuticos para el tratamiento preventivo o terapéutico de patologías o desórdenes asociados con enfermedades amiloidogénicas cerebrales seleccionadas del grupo consistente en la enfermedad de Alzheimer, angiopatías amiloides cerebrales, encefalopatías espongiiformes y escrapie.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, en donde dichos compuestos son adecuados para la administración oral, parenteral, tópica, transdérmica, rectal, sublingual o nasal.
3. El uso según la reivindicación 2, en donde para la administración oral de dichos compuestos se puede utilizar polvos dispersables, tabletas, cápsulas de gelatina duras o blandas, suspensiones, emulsiones o soluciones.
- 10 4. El uso según la reivindicación 2, en donde la administración parenteral puede ser intramuscular, subcutánea, intravenosa, peridural y dichos compuestos pueden estar en soluciones acuosas tamponadas u oleosas o suspensiones, o como polvos dispersables secos liofilizados listos para utilizar.
5. El uso según la reivindicación 2, en donde para la administración tópica, transdérmica, rectal, sublingual o nasal dichos compuestos pueden estar en forma de esparadrappo, supositorio, óvulos, aerosol, spray, emulsiones, suspensiones o soluciones.