

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 389**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/86** (2006.01)

**A61K 48/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2013** E 13001491 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** EP 2774991

54 Título: **Sistema de administración de un fármaco para uso en el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

**06.03.2013 WO PCT/EP2013/000656**

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

**28.03.2018**

73 Titular/es:

**LIFE SCIENCE INKUBATOR BETRIEBS GMBH & CO. KG (100.0%)  
Ludwig-Erhard-Allee 2  
53175 Bonn, DE**

72 Inventor/es:

**DEMINA, VICTORIA;  
MANNINGA, HEIKO;  
GÖTZKE, ARMIN y  
GLASSMANN, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

Observaciones :

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

**ES 2 661 389 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

Sistema de administración de un fármaco para uso en el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos

Campo de la invención

5 La invención se refiere a partículas similares a virus (VLP) del tipo de poliomavirus humano para uso como sistema de administración de fármacos para el tratamiento o diagnóstico *in vivo* de trastornos neurológicos.

Antecedentes de la invención

10 Una de las principales dificultades en el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos es la administración de fármacos. La administración de un fármaco a un sitio de acción seleccionado (por ejemplo, las neuronas del SNC para el Alzheimer o la enfermedad de Parkinson) se denomina direccionamiento del fármaco. Mediante el direccionamiento del fármaco, es posible un aumento de la concentración del fármaco en este sitio específico incluso con una aplicación sistémica del fármaco. Además, contrariamente a la aplicación sistémica ordinaria, el resto del cuerpo no está expuesto al fármaco o sólo en una pequeña medida. Esto conduce a un menor riesgo de efectos secundarios adversos y puede permitir una mayor dosificación del fármaco. Además, los fármacos muy tóxicos (por ejemplo, agentes citotóxicos usados en terapias contra el cáncer) pueden ser aplicables a humanos por primera vez, ya que sus efectos secundarios tóxicos se minimizan mediante el sistema de administración de fármacos. En algunos casos, otra ventaja del direccionamiento del fármaco es la prevención de la inactivación temprana (metabolismo), la adsorción no deseada, la eliminación o la modificación no deseada del fármaco, ya que el fármaco está protegido por el modo de administración.

20 La administración de fármaco en el sistema nervioso central (SNC), en particular en las células específicas tales como oligodendrocitos, microglia o neuronas, es un gran desafío, ya que los ingredientes activos al principio tienen que cruzar la barrera hematoencefálica y luego tienden a llegar a las células objetivo y posiblemente también entren en estas células.

25 La barrera hematoencefálica (BHE) está formada por el endotelio de los capilares. Estas células endoteliales están estrechamente conectadas entre sí por las llamadas "uniones estrechas" entre sí y con ello impiden la entrada de sustancias por encima de un determinado tamaño de peso molecular en el SNC. La barrera hematoencefálica sirve por lo tanto como una barrera protectora eficaz. Garantiza por un lado la administración de nutrientes al SNC y, por otro lado, permite la eliminación de productos metabólicos del SNC.

30 La principal preocupación es el transporte de sustancias hidrófilas a través de la barrera hematoencefálica. Casi el 95% de todos los candidatos a fármacos eficaces *in vitro* no pueden pasar la BHE en concentraciones farmacológicamente activas. Por lo tanto, para alcanzar concentraciones farmacológicamente adecuadas del fármaco dentro del SNC, el tratamiento de muchas enfermedades del SNC, tales como tumores cerebrales o infecciones del SNC, requiere altas concentraciones en plasma del fármaco. Esto incluye el riesgo de efectos secundarios adversos. En la investigación farmacéutica, por lo tanto, se buscan formas de mejorar el transporte de fármacos, en particular agentes hidrófilos, sobre la BHE en el SNC.

35 Algunos enfoques usan partículas lipofílicas, que permiten un transporte mediado por receptor a través de la barrera hematoencefálica. Para este propósito, por ejemplo, se han desarrollado en particular sistemas de transporte de nanopartículas. Las nanopartículas generalmente están compuestas de polímeros y tienen un tamaño de 10-1.000 nm. En su mayoría son de superficie modificada.

40 Estas nanopartículas a menudo se enfrentan al problema de que se exportan desde el SNC mediante bombas de eflujo que se expresan en la BHE. Además, se ha demostrado que afectan la integridad de la BHE (Rempe et al., Biochem Bioph Res Comm 2011, 406 (1): 64-69). Por lo tanto, la función protectora de la BHE se pone en riesgo, incluido el riesgo de efectos secundarios por la entrada de sustancias indeseables o entidades infecciosas en el sistema nervioso central. Esta desventaja sustancial es crítica para la aplicación clínica de nanopartículas como sistemas de administración de fármacos.

45 Se están discutiendo otros posibles sistemas de administración de fármacos. Por ejemplo, se sabe que las pseudocápsides de la proteína VP1 del poliomavirus murino asociadas con el ADN que codifica la galactosidasa  $\beta$  pueden usarse para administrar ese ADN en el cerebro después de la administración intravenosa, lo que lleva a la expresión de galactosidasa  $\beta$  en el cerebro (Krauzewicz et al. al. Gene Therapy 2000, 7: 1094 - 1102; véase también el documento WO 98/48841 A1). Sin embargo, estas observaciones no proporcionan información sólida sobre la idoneidad de la VLP, en particular la VLP derivada del poliomavirus humano y cargada con un cargamento, tal como un sistema de administración de fármacos para el SNC.

50 La capacidad del poliomavirus humano JCV para cruzar la barrera hematoencefálica se conoce en la técnica, como se menciona, por ejemplo, en J. Infection Diseases, 202, 2010, 184-191.

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármacos para el tratamiento y diagnóstico de trastornos neurológicos.

Un objetivo particular de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármacos para dirigirse a las células del SNC, que luego permiten el transporte dirigido de fármacos para el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos. Se entiende que por un "fármaco" se incluyen todas las sustancias con fines terapéuticos y/o de diagnóstico.

## 5 Sumario de la invención

La invención soluciona este objetivo mediante la provisión de VLP derivadas del poliomavirus humano como un sistema de administración de fármacos, que en particular sirve para el transporte del fármaco a y/o en células de microglia o neuronas del SNC. Este sistema de administración de fármacos permite dirigir la sustancia farmacológica a las células del SNC, que son relevantes para el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos, tal como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

La invención a la que pertenece la presente especificación se expone en las reivindicaciones adjuntas a esta memoria descriptiva.

Los inventores han encontrado en un modelo de BHE basado en células endoteliales porcinas primarias que la VLP de origen en el JCV humano cargada con un ácido nucleico que codifica una proteína indicadora puede cruzar la BHE y administrar el ácido nucleico a las células ubicadas distalmente, donde el núcleo el ácido se expresa. Este modelo se considera representativo de la BHE fisiológicamente intacta *in vivo*. Por lo tanto, muestra que la VLP, y no solo la sustancia activa sola, puede cruzar la BHE y entrar en el SNC. Dentro del SNC, la VLP puede dirigirse a células de microglia, oligodendrocitos y/o neuronas.

Mediante estos descubrimientos, los inventores podrían demostrar adicionalmente que el cruce de la VLP cargada no requiere ni conduce a una pérdida de integridad o una mayor permeabilidad de la BHE. Por lo tanto, la integridad de BHE no se ve sustancialmente afectada por la VLP. Por lo tanto, la VLP puede usarse como sistema de administración de fármacos en el SNC sin el riesgo sustancial de efectos secundarios adversos debido a la entrada de sustancias no deseadas o entidades infecciosas en el SNC.

Además, la administración intravenosa de dichas VLP en ratones con una barrera hematoencefálica intacta dio como resultado una localización celular de la proteína VP1 y la carga dentro del SNC, lo que demuestra la viabilidad de estas VLP para direccionamiento celular dentro del SNC. De manera importante, el uso de un vector de expresión que codifica luciferasa como carga dio como resultado la localización celular exitosa de la proteína luciferasa y la detección de la actividad de la luciferasa. Por lo tanto, la carga no se degradó dentro de la célula (es decir, mediante administración a los lisosomas), sino que se expresó para producir la proteína funcionalmente activa deseada.

Finalmente, los inventores pudieron identificar estas células objetivo del SNC como neuronas, células de microglia y oligodendrocitos.

Por consiguiente, la VLP derivada de poliomavirus y cargada con una sustancia de carga es adecuada como un sistema de administración de fármaco a y/o en células del SNC preferiblemente en microglia, neuronas u oligodendrocitos. Especialmente, la administración de la carga a células de microglia y neuronas representa un hallazgo sorprendente, ya que no se sabía que estas células fueran infectadas por el virus JCV, que es el virus del que se derivaron las proteínas VP1 de la VLP.

En un aspecto, se usan VLP derivadas de poliomavirus y cargadas con una carga para cruzar la BHE junto con la carga. De manera importante, el cruce de la BHE por la VLP permite que la VLP muestre su función de dirigirse a poblaciones de células específicas dentro del cerebro, es decir, administrar la carga a las células objetivo. En el contexto de la invención, dicha administración comprende una administración a y/o dentro de las células objetivo. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, una VLP funcional cruza la BHE junto con la carga.

La carga, preferiblemente una sustancia activa, está preferiblemente completamente encapsulada en la corteza de la VLP. Sin embargo, esto no excluye que la VLP se pueda asociar adicionalmente con la sustancia activa, por ejemplo, mediante la unión de la sustancia activa a las estructuras exteriores de la corteza. Algunas moléculas de la sustancia activa pueden incluso estar encapsuladas de manera incompleta dentro de la corteza. Sin embargo, al menos una parte de las moléculas de la sustancia activa está completamente encapsulada en la corteza.

En el contexto de la invención, la carga de la VLP puede administrarse a y/o dentro de la célula del SNC objetivo, en particular microglia, oligodendrocitos y/o neuronas, lo que refleja las siguientes dos situaciones de direccionamiento:

1.) Una administración dentro de la célula objetivo, es decir, una administración, mediante la cual la carga de la VLP sin o con la VLP se administra a través de la membrana plasmática de la célula objetivo dentro del citoplasma, compartimentos intracelulares tales como endosomas o un compartimento objetivo tal como el núcleo de la célula, lo que representa una administración **dentro** de la célula. Este tipo de administración abarca la administración de la VLP a través de la membrana plasmática por lo que la carga se libera de la célula infectada para ejercer su función en el lado externo de la membrana plasmática (por ejemplo, en receptores de membrana) o en células adyacentes o estructuras tisulares.

2.) Una administración a la superficie de la célula objetivo, es decir, una administración, por lo que la VLP puede, por ejemplo, atracar en la célula objetivo y suministrar su carga al exterior de dicha célula, posiblemente incluyendo una unión potencial de la carga a la membrana celular o proteína de membrana. En el contexto de la presente invención, esta administración se entiende como una administración a la célula.

- 5 En un aspecto preferido, la VLP proporciona una administración de la carga en la célula objetivo, en particular en un oligodendrocito, una célula de microglia o en una neurona.

Por lo tanto, de acuerdo con la descripción, se proporciona una composición de VLP derivada de poliomavirus y una sustancia activa como sistema de administración de fármacos, en la que al menos 1%, al menos 2%, al menos 3%, al menos 5%, al menos 7%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o el 100% de la cantidad total de la sustancia activa (carga) está encapsulada en la corteza de la VLP.

En una realización más preferida de la invención, las VLP de la composición no están agregadas. No agregadas significa que las VLP pueden formar partículas separadas, cuando se suspenden en agua.

- 15 En un aspecto de la divulgación, por lo tanto, se proporciona un sistema de administración de fármacos para el SNC que permite un transporte conjunto de la VLP y la sustancia activa. El transporte puede ser activo o pasivo. De forma interesante, los inventores descubrieron además que las VLP no se eliminan o no sustancialmente del SNC mediante transportadores de eflujo de la BHE.

Las VLP no requieren de un tratamiento de superficie o el uso de aditivos para atravesar eficazmente la BHE y entrar en el SNC. Por lo tanto, en un aspecto de la descripción, un sistema de administración de fármacos está provisto de estructuras en partículas sin ningún tratamiento superficial adicional o modificación y sin el uso de aditivos. El sistema de administración de fármacos preferiblemente está libre de células.

Como se expuso anteriormente, de acuerdo con la invención, las VLP se usan para administrar fármacos en el SNC, que comprende la médula espinal y el cerebro y, en particular, en el cerebro. La administración en el cerebro puede permitir que un fármaco se dirija a y/o dentro de células específicas, lo que permite el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas específicas.

En un aspecto de la divulgación, este direccionamiento comprende la administración a oligodendrocitos, aprovechando así el tropismo natural del poliomavirus (específicamente del JCV). Con base en este objetivo celular, las VLP de la divulgación permiten el diagnóstico y tratamiento de trastornos neurológicos asociados con o causados por oligodendrocitos. En una realización preferida, las VLP permiten el diagnóstico *in vivo* o el tratamiento de la esclerosis múltiple, que representa una enfermedad de desmielinización con un papel clave de los oligodendrocitos.

En un aspecto adicional de la divulgación, este direccionamiento comprende la administración a células de microglia, que no se conocen como células objetivo naturales del poliomavirus (específicamente del JCV). Con base en este objetivo celular, las VLP de la divulgación permiten el diagnóstico y tratamiento de trastornos neurológicos asociados o causados por células microgliales. Por lo tanto, en una realización preferida, las VLP permiten el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que representa una enfermedad neurodegenerativa en la que diversos procesos inflamatorios y citoquinas desempeñan un papel. Además, este perfil de direccionamiento permite el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Aunque los mecanismos de la enfermedad que causan la enfermedad de Parkinson todavía no se comprenden completamente, se cree que la naturaleza progresiva de la enfermedad de Parkinson se caracteriza por una neurodegeneración crónica inducida por la inflamación de neuronas productoras de dopamina dentro de la sustancia negra y el cuerpo estriado. Ahora está bien documentado que la activación microglial da como resultado la pérdida de neuronas dopaminérgicas (neuronas DA) en pacientes con enfermedad de Parkinson (ML Block y JS Hong, "Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity", Biochemical Society Transactions, 35 (5): 1127-1132, 2007).

En una realización preferida particular, la divulgación se refiere a un direccionamiento que comprende la administración en o a neuronas del SNC. Las neuronas en el SNC no se conocen como células objetivo naturales del poliomavirus humano (específicamente del JCV). Con base en este objetivo celular, las VLP de la invención permiten el diagnóstico y tratamiento de trastornos neurológicos asociados o causados por neuronas. Por lo tanto, en una realización preferida, las VLP permiten el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

50 Descripción detallada de la invención

Las proteínas estructurales de la VLP, en particular la VP1 (pero también la VP2 y/o la VP3), son idénticas o se derivan de proteínas estructurales de los virus de la familia polyomaviridae que incluye los tres géneros ortopoliomavirus (del tipo de la especie SV40), wukupoliomavirus (del tipo de la especie poliomavirus KI) y avipoliomavirus. Ejemplos no limitativos de virus de la familia Polioma son el poliomavirus linfotrópico B (anteriormente conocido como poliomavirus del mono verde africano, AGMPyV) (LPyV), poliomavirus del babuino 1 (SA12), poliomavirus de murciélago (anteriormente conocido como poliomavirus de Myotis, MyPyV; BatPyV), poliomavirus BK (BKPyV), poliomavirus de orangután de Borneo (OraPyV1), poliomavirus bovino (BPYV),

5 poliomavirus de león marino Californiano (SLPyV), poliomavirus de hámster (HaPyV), poliomavirus de JC (JCPyV), poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), virus pneumotrópico murino (anteriormente conocido como cepa Kilham del poliomavirus, virus de Kilham, virus K; MPtV), poliomavirus murino (MPyV), virus del simio 40 (antes conocido como virus 40 vacuolado del simio; SV40), poliomavirus del mono ardilla (SqPyV), poliomavirus de orangután de Sumatra (OraPyV2), poliomavirus asociado a Trichodysplasia spinulosa (TSPyV), poliomavirus 6 humano (HPyV6), poliomavirus humano 7 (HPyV7), poliomavirus KI (anteriormente conocido como poliomavirus Instituto Karolinska, KIPyV), poliomavirus WU (anteriormente conocido como poliomavirus Universidad de Washington (WUPyV), poliomavirus aviar (anteriormente conocido como poliomavirus de la enfermedad de los pichones de periquitos, BFPyV, APyV), poliomavirus de canario (CaPyV), poliomavirus de cuervo (CPyV), poliomavirus de pinzón (FPyV), 10 poliomavirus hemorrágico de ganso (GHPyV), poliomavirus de rata atómica (RatPyV), poliomavirus 2 de babuino (BPyV2), poliomavirus de Cynomolgus (CyPV), poliomavirus 1 de Gorila gorila gorila (GggPyV1), poliomavirus 9 humano (HPyV9), poliomavirus asociado a Trichodysplasia spinulosa (TSV), poliomavirus de Mastomys (ratón multimammate - especie Mastomys), poliomavirus 1a Pan troglodytes verus poliomavirus (PtvPyV1a), poliomavirus 2c Pan troglodytes verus (PtvPyV2c), virus vacuolar de riñón de conejo (RKV).

15 En un aspecto, la VLP se deriva de un poliomavirus humano que comprende poliomavirus 6 humano (HPyV6), poliomavirus 7 humano (HPyV7), poliomavirus 9 humano (HPyV9), poliomavirus BK (BKPyV), poliomavirus JC (JCPyV), poliomavirus de célula de Merkel (MCPyV), poliomavirus KI (anteriormente conocido como poliomavirus Instituto Karolinska, KIPyV), poliomavirus WU (anteriormente conocido como poliomavirus Washington University, (WUPyV), Trichodysplasia spinulosa asociado poliomavirus (TSV), poliomavirus 10 humano (HPyV10), poliomavirus 20 MW y poliomavirus MX.

En una realización preferida de la invención, la VLP se deriva del poliomavirus JCV humano.

En el contexto de la presente invención, el término "derivado de poliomavirus humano" se refiere a una VLP con proteínas estructurales que pueden aislarse o extraerse de virus o que pueden generarse por expresión recombinante de una proteína estructural de polioma o una forma modificada de dicha proteína estructural.

25 Una partícula similar a virus (VLP) derivada de poliomavirus, en particular de poliomavirus humano y más particularmente del virus JCV, se usa para administración de fármacos de acuerdo con la presente invención que comprende preferiblemente al menos una VP1. La VLP está compuesta preferiblemente por una corteza construida con VP1 montada en estructuras pentaméricas. Preferiblemente, la VLP está compuesta de varias VP1, en particular 30 varios pentámeros de VP1, especialmente 72 pentámeros de VP1. Sin embargo, la VLP puede comprender opcionalmente moléculas adicionales incorporadas en la corteza. Las moléculas de estructura que ensamblan la VLP pueden ser idénticas a las proteínas del poliomavirus nativo o pueden modificarse para optimizar las características de la VLP.

35 En un aspecto preferido, la proteína estructural es idéntica a la proteína del poliomavirus nativo o consiste esencialmente en la proteína nativa del poliomavirus. De acuerdo con la descripción, se dice que una proteína estructural consiste esencialmente en la proteína nativa de polioma si las modificaciones opcionales no cambian el tropismo de la VLP en comparación con el tropismo del poliomavirus nativo. Esto comprende modificaciones tales como la presencia de una señal de localización nuclear.

40 En otro aspecto, la proteína nativa de poliomavirus puede modificarse para optimizar la VLP con respecto a su producción, su perfil y especificidad de direccionamiento celular y su perfil y especificidad de direccionamiento intracelular.

45 En un aspecto preferido, la modificación de la proteína del poliomavirus cambia el objetivo celular de la VLP de una manera en que un tipo de célula diferente del SNC es abordado por la VLP de la invención. La proteína del poliomavirus puede modificarse por inserción, supresión o sustitución de uno o más aminoácidos. Además, la proteína del virus se puede unir con otra proteína o péptido, por ejemplo, formando una proteína de fusión. La proteína podría modificarse aún más en forma postraduccionales. Las modificaciones típicas son modificaciones postraduccionales que incluyen lípidos, grupos de acetato, grupos fosfato o carbohidratos. La proteína también podría modificarse químicamente, por ejemplo, con grupos de biotina.

50 La VLP puede tener además una o varias proteínas heterólogas adicionales en la estructura de la cápside, es decir, proteínas que no son idénticas o se derivan de una proteína del poliomavirus. Esto significa que una proteína heteróloga puede anclarse en la estructura de la cápside, siendo accesible al menos parte de esta proteína desde el exterior. En principio, todas las proteínas son adecuadas como esta proteína heteróloga siempre que puedan incorporarse en la estructura de la cápside y no interfieran sustancialmente con el ensamblaje de la VLP. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar a la VLP un determinante antigénico por medio de la proteína heteróloga que puede detectarse mediante un anticuerpo específico. Por otro lado, la proteína heteróloga puede ser un 55 compañero de unión para un receptor de superficie celular que permite una interacción de la VLP con una clase o subclase específica de células que portan el receptor correspondiente. Después de unirse al receptor, tal interacción es, por ejemplo, la activación de una señal particular o la internalización de la VLP.

Además, la VLP de acuerdo con la presente divulgación comprende además una carga. En un aspecto particular

preferido, la mayor parte de la cantidad total de la carga está totalmente incorporada en la corteza. Para describir la encapsulación completa de la molécula de carga por la VLP, se usa el término "cargada". Por lo tanto, una "VLP cargada" es una VLP con una carga completamente encapsulada.

5 Dicha carga puede ser cualquier molécula o composición que se ajuste dentro del espacio rodeado por la corteza. Preferiblemente, la carga es un agente activo del SNC, un agente detectable tal como un radionucleido, una proteína, un péptido o un ácido nucleico, en particular seleccionado del grupo que consiste en ácidos nucleicos que codifican una proteína deseada tal como ARNm, ADNc, un plásmido o vector, ácidos nucleicos inhibidores tales como ARNip o miARN y ácidos nucleicos que tienen actividad catalítica tales como una ribozima. La carga a veces se denomina en lo sucesivo "sustancia activa", "fármaco", "sustancia farmacológica" o "ingrediente activo". Siempre que no se mencionen explícitamente, estos términos se usan como sinónimos. Notablemente, en el contexto de la invención, el término "fármaco" como carga comprende también sustancias que pueden usarse con fines de diagnóstico.

10 En un aspecto adicional, la VLP se carga con un fármaco que se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos monoclonales, fármacos antipsicóticos, fármacos analgésicos, trombolíticos, antidepressivos, inmunomoduladores, inmunosupresores, inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas o moduladores del receptor de glutamato, tales como antagonistas del receptor de NMDA, psicoestimulantes, fármacos contra la demencia, fármacos ansiolíticos, fármacos nootrópicos, potenciadores metabólicos, moduladores metabólicos, fármacos neuroprotectores y anticonvulsivos.

20 En un aspecto, la VLP se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ABT354, ABT363, ABT436, ABT560, ADX48621, amantadina, AMG 579, AMG 747, Anti Lingo, ARX 424, ASP0777, ASP2905, ATI355, ATX-MS-1467, AZD1446, inhibidor de beta secretasa, BIIB037 (BART), BMS241027, CS-0777, CX1010, elpetrigina, FK949E, GRT-6006, GSK1223249, GSK356278, LuAF11167, MK-4409, MK-7288, MK-8931, naluzotano, neublastina, ordopidina, PI-2301, R1662, R7129, R7314, SAR127963, SAR228810, SB623, SEP-225441, SEP-228432, SPN802, SUN13837, T2007, TAK-065, TAK-937, TD-8954, TD-9855, UCB0942, V950, PF-04427429, PF-04531083, PF-04958242, PF-05180999, PF-05236812, ABT110, ABT126, ABT288, ABT384, ABT639, ABT652, ABT894, ACC-001, AFQ056, AGN209323, ALKS 33, AZD5213, AZD6765, BAF312, BGG492, BI 44370 TA, BMS708163, BMS820836, BMS927711, BMS954561, bupivacaína, CAD106, triglicérido caprílico, creatina PD-02, CX-717, Davunetida/AL-108, Debio-9902, DS-5565, EHT-0202, ELND-005, fipamezol (BVF025, JP1730), Firategrast, fulranumab, Ganaxolona, GRT-6005, GSK249320, GSK561679, GSK649868, GSK742457, GSK933776, HF0220, HT-0712, Huperzina A, ICA-105665, ispronidina, JNJ-26489112, Lu AA24530, LuAE58054, LY2062430, MCC-257, MEM-3454, cloruro de metiltioninio, MK-0249, MK-3697, MK-6096, naldemedina, NIC002, NIC5-15, NP002, ONO-4641, OPC-249, PBT2, PF-02545920, PF-03049423, PF-03654746, PF-04360365, PF-04494700 (TTP488), PF-05089771, PF-05236806, plásmido que codifica L-aminoácido descarboxilasa aromática, PRX-03140, R1578, R7090, R7412, radioprodil, S-33138, S-90098, SAM-531, SAR110894, SAR292833, SB-742457, SEP-225289, SEP-227162, simvastatina, SSR-180711, TA-5538, TAK-428, talampanel, tedatioxetina, TV-1102, VX-765, YKP3089, ABT957, ALKS 36, camor, MRZ-8676, alemtuzumab, AVP-923, brexpiprazol, brivaracetam, capsaicina, cariprazina, carisbamato, daclizumab, desmoteplasa, dexpropipexol, clorhidrato de dimebolina, GSK587124, idebenona, laquinimod, latrepirdina, levodex, levomilnaciprano, LY-2140023, LY-2216684 (NERI IV), LY450139, mavoglurant, mecobalamina, midazolam, nabiximols, naloxegol, ocrelizumab, preladenant, R1678, rosiglitazona XR, safinamida, solanezumab, suvorexant, vortioxetina, ziconapina, 4-aminopiridina, acamprosato, ademetionina, agomelatina, almorexant, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amitriptilinoxido, anfetamina, anatibant, apomorfin, aripiprazol, armodafinil, asenapina, atomoxetina, AZD2066, AZD2423, AZD3839, bapineuzumab, benserazida, betahistina, bifeprunox, blonanserina, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, bupropiona, buspirona, carbamazepina, carbidopa, Carpipramina, CDP323, celecoxib, citalopram, cladribina, clobazam, clomipramina, clonazepam, clonidina HCL, clozapina, dalfampridina, desflurano, desipramina, desvenlafaxina, dexketoprofeno trometamol, dextrometorfano, sulfato de quinidina, diazepam, mesilato de dihidroergotamina, fumarato de dimetilo, valproato sódico, ácido valproico, donepezilo, dosulepina, doxepina, droxidopa, duloxetina, edaravona, eletriptano, entacapon, escitalopram, acetato de eslicarbazepina, eszopiclona, etizolam, ezogabina, fentanilo, fingolimod, fluoxetina, flupirtina, fluvoxamina, fluvoxamina, fosfenitoína, fospropofol, frovatriptano, gabapentina, galantamina, acetato de glatirámico, glicopirrolato, guanfacina, grelina, ácido hialurónico, hidrocodona, hidromorfona, hidroxicina, ácido ibandrónico, iloperidona, imipramina, indometasina, interferón beta-1a, iproniazida, isocarboxazida, istradefilina, ketorolaco trometamina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, levodopa, lisdexanfetamina, lofepramina, lormetazepam, Lu02-750, LuAA24493, LuAA34893, LuAA39959, LuAE04621, lurasidona, maprotilina, MEDI-578, memantina, metilfenidato, mianserina, milnaciprano, mirtazapina, mitoxantrona, moclobemida, modafinilo, morfina, nalmefeno, naltrexona, naproxeno, naratriptano, natalizumab, nefazodona, nortriptilina, novantrona, olesoxima, olanzapina, oxcarbazepina, oxiptriptano, oxycodona, paliperidona, paracetamol, pardoprunox, paroxetina, perampanel, pergolida, perospirona, fenelzina, fenitoina, piracetam, piribedil, tartrato de pozaniclina, pramipexol, pregabalina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, ramelteona, rasagilina, reboxetina, retigabina, rifinamida, riluzol, risperidona, rivastigmina, rizatriptano, bromuro de rocuroonio, ropinirol, rotigotina, refinamida, selegilina, sertindol, sertralina, setiptilina, sevoflurano, SLV334, oxibato de sodio, sugammadex, sulbutiamina, sulpirida, sumatriptano, tafamidis meglumina, taltirelina, tandospirona, tapentadol, TC-5214, TC-5619, telcagepanto, teriflunomida, tetrabenazina, tianeptina, tiaprida, inhibidor del plasminógeno tisular (tPA), tizanidina, topiramato, tramadol, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptófano, vareniclina, venlafaxina, vigabatrina, viloxazina, ziprasidona, zolmitriptano, zolpidem y

zonisamida una dihidropiridina bloqueadora de canales de calcio tal como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, darodipina, dexniguldipina, efonidipina, elnadipina, elgodipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidipina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, manidipina, mesuldipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, nimodipina, niludipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamdipina, trombodipina, watanidipina, (aripiprazol), ABT089 (pozaniclina), ABT894 (sofniclina), aricept (donepezilo), AZ3480/TC1734 (ispronidipina), AZD1446, AZD5213, bavisant/JNJ31001074, guanfacina, ampakina, droxidopa (L-dihidroxifenilserina), DU28853/PGI256 (eltoprazina), KP106 (profármaco de D-anfetamina), lobelina, LY2216684 (edivoxetina), MG01CI (metadoxina), MK0249, ND0801, NERI IV, metilfenidato, OPC-34712, PD9475 (betahistina), PF3654746, SPN811, SPN812, TC-5619, y zalvari/SPN810 (molindona), ALS02 (monohidrato de creatina), E0302 (mecabalamina), CK-201 357 (tirasemtiv), ampakina (CX-516), arbaclofeno (STX-209), carbetocina, D-cicloserina, lenalidomida, metilfenidato, oxitocina, sapropterina, (Kuvan), STX107, secretina humana sintética (RG1068), secretina porcina sintética, ChiRhoClin, AAB-003, AAD-2004, ABT-126, ABT-288, ABT-384, ABT-560, ACC-001 (vanutide cridificar), ACI-24, ACI-91 (pirenzepina), acrescent (memantina/donepezil), Actos (pioglitazona), AD-01, AD02, AD03, albuterol + flebogamma (albuterol/inmunoglobulina), ANAVEX-2-73, aricept (donepezilo), ASP-1702/CTS-21166, ASP-2905, ASP0777, AV-965, avagacestat (BMS-708163), AVN-101, AVN-322, AVN-397, AZD0328, AZD1446/TC-6683, AZD3839, AZD5213, BAN2401, bapineuzumab, begacestat (PF-05212362), BIIB037, bisnorcimserina, BLU-8499, BMS-241027, BMS-933043, CAD-106, CERE-110 (AAV-NGF), cerlapirdina (PF-05212365/SAM-531), chantix (tartrato de vareniclina), CHF5074, crenezumab (RG7412), Davunetida (AL-108), dimebon (latrepirdina), DM-99, DSP-8658, DWP09031, E2012, E2212, E2609, ELND005 (escilo-inositol), ELND006, etazolato (EHT 0202), EVP-0962, EVP-6124, Exebryl-1,ixelona (rivastigmina), gammagard (inmunoglobulina), gantenerumab (RG1450), GSK-239512, GSK1034702, GSK933766, HPP854, INM-176, irdabisant (CEP-26401), ispronidipina (AZD3480), K-828-AB, tartrato de ladotigilo (TV-3326), LMTX (TRx0237), LNK-754, Lu AE58054, LY2886721, masitinib (AB-1010), MCD-386, fluoruro de metanosulfonilo (SNX-001), mibampator (LY451395), mitoglitazona (MSDC-0160), MK-0249, MK-8931, namenda (memantina), nisisol (dronabinol), NIC5-15, nilvadipina (ARC-029), NsG0202, nuedexa (dextrometorfano/quinidina), nypta (tideglusib), octagam (inmunoglobulina), ORM-12741, PBT2, PF-03654746, PF-044467943, PF-04995274, PF-05212377/SAM-760, PF-05297909, ponezumab (PF-04360365), posifeno (fenserina), tartrato de pozanidipina (ABT-089), PQ912, razadina (galantamina), rember, RG1577/EVT 302, RG3487/MEM-3454, RG7129, rilapladiol (SB-659032), RPh-201, RQ-9, RVX-208, S 38093, S 47445/CX1632, SAR110894, SAR228810, SB-742457, SB-742457, semagacestat (LY450139), SEP-227900, sGC-106, solanezumab (LY2062430), SRA-444, ST101/ZSET-1446, SUVN-502, SYN120, T-817MA, TAK-065, TAK-357, TC-5619, TTP-488/PF-04494700, TTP4000, UB-311, V950, velusetrag (TD-5108), VI-1121, VP4896 (acetato de leuprolida), abilify (aripiprazol), ABIO09/01, ABT-436, ADX-71149, ALKS 5461 (buprenorfina/samidorfano), ARA-290, AVN-628, AZD-2066, AZD-2327, AZD-6765, AZD-7268, BC-22, BCI-1038, BCI-1206, BCI-1283, BCI-224 (sabcomelina), BCI-540 (coluracetam), BCI-632, BCI-838, BCI-952, BMS-820836, BMS-866949, BNC-210, brexpiprazol (OPC-34712), series C4X-600, cariprazina (RGH-188), CAT-320, CLR-201, CLR-3001, CLR-316, CP-601,927, Cymbalta (duloxetina), DSP-1053, E-2508, EB-1010 (amitifadina), edivoxetina (LY2216684), escitalopram, esketamina, EVT 103, EVT-101, filorexant (MK-6096), GLYX-13, GSK-163090, GSK-561679 (verucerfont), GSK1360707, GSK206136, GSK424887, GSK586529, GSK856553 (losmapimod), GW-823296 (orvepitant), GW876008 (emicerfont), HT-2157, JZAD-IV-22, ketamina, latuda (lurasidona), levomilnaciprano (F2695), LY2940094, MCP-203, MK-8800, MPP-22 (progestomat), NLF-10808, NPT-500, NSD-788, NSI-189, Org-24448 (farampator), Org-26576, paroxetina/clonazepam, PEL-576, P NB-01 (pipamperona/citalopram), pristi (desvenlafaxina), PSN-0041, RG-1578, RG-7090, RG7166, RG7351, SA-4503 (cutamesina), SEP-225289, SEP-227162, SEP-228432, serdaxina (ácido clavulánico), seroquel XR (quetiapina de liberación prolongada), SKL-DEP, SPN-809, SRX-246, SRX-251, SSR125543, SSR411298, SUVN-90121, SUVN-911, tasimelteona (VEC-162), TC-5214, tedatioxetina (Lu AA24530), TGBA01A, TGFK07AD (gepirona ER), tianeptina, triRima (CX157), UR8880 (cimicoxib), valdoxano (agomelatina), viibryd (vilazodona), viotra, vortioxetina (Lu AA21004), vyvanse (lisdexanfetamina), WAY-253752, WP-206, WS-50030, circadina (melatonina), silenor (doxepina), tasimelteona (VEC-162), SKP-1041 (zaleplona), MK-6096, GSK649868, Neu-P11, aripiprazol Lauroxilo (ALKS 9070), bitopertina (RG1678), BL-1020, cariprazina, Davunetida, EVP-6124, fanapt (iloperidona), geodona (ziprasidona), GSK-239512, invega (paliperidona), latuda (lurasidona), LY2140023, OPC-34712, (brexpiprazol), tartrato de pimavanserina, risperdal (risperidona), safris (asenapina), seroquel (quetiapina), TG-5619, vyvanse (lisdexanfetamina), zicronapina (Lu 31-130), zyprexa (olanzapina), topiramato, diclofenaco, Botox (toxina onabotulinum A), actelion-2, RG-3477, albu-interferón-beta, alfa-cobratoxina RPI-78M, alfa-fetoproteína (MM-093), ampyra (fampridina), mAb anti-CD4, arbaclofeno placarbil (XP-19986), ASP-4058, ATL-1102, ATX- MS-1467, BAF-312, baminercept, beta-hCG, eritropoyetina, BG-12 (fumarato de dimetilo), BHT-3009, BIIB-017 (PEG-IFN-beta1a), anticuerpo BIIB-033 LINGO-1, CCX-140, CDP323, cladribina, CS-0777, ciclofosfamida, DA-3051, daclizumab, dirucotida (MBP8298), dronabinol, ELND-002, fitegrast (SB-683699), GAI-122, GBR-500, gilenya (fingolimod), GSK-1223249, GSK-2018682, idebenona (SNT-MC17), IFN-beta1a, IFN-beta1b, IMO-3100, acetato de glatirámero, interferón gamma, anticuerpo de interleuquina 23 LY-2525623, IPX-056, laquinimod, LAS-186323, lemtrada (alemtuzumab), LY-2127399, masitinib (AB-1010), inhibidores de la metaloenzima MCT-125 V85546, profármaco de fumarato de metilhidrógeno, MIS-416, cladribina, MSC1-C15, MT-204, inhibidores de mTOR quinasa NNZ-4921, ocrelizumab (RG-1594), ofatumumab (GSK-1841157), ONO-4641 PAP-1, PEG-interferón beta, perampanel (E2007), PG-102, plóvámero PI-2301, pixintrona, inhibidores de PKC theta, pleneva (BGC-20-0134), PLX-MS, agonista de PPAR-delta, PS-031291, PV-267, revamist GRC-4039, SB-618, secukinumab (AIN-457), ShK-186, agonista de esfingosina-1-fosfato, sulfatida, teriflunomida, péptido basado en timosina  $\beta$ 4, tranilast MK-341, trimesta (Estriol), antagonista de VAP1, VSN-16,

aciclovir, VX-15, VX-5, XToll (chaperonin-10), inhibidores de ZAP-70, ABT-652, ADL5747, ADL5859, afimoxifeno, ARRY-797, asimadolina, ASP-6973, axomadol, betametasona, metocarbamol, indometacina, ibuprofeno, CG100649, SNCB004, CNV2197944, COV795, danazol, dexmedetomidina, E52862, E58425, cloruro de fasitibant, FX-005, FX006, GRT-6005, GRT-6006, GRT6011, GRT6012, INT-0028, IP-045, JNJ-39439335, JNJ42160443/AMG403 (fulranumab), LY-3023703, LY-3031207, MCP201, M EDI-5117, nalbufina, NCE1, NCE2, NCE3, NKTR181, NKTR181 (1), NP-2, Diamyd (encefalina NP2), NT-11624, PF-04531083, PF-05089771, PHN131, PPC5650, RQ-00000007, SAR 164877, SAR113945, SAR292833 (GRC15300), SYN 1002, tanezumab, tectina (tetrodotoxina), clorhidrato de tilidina, TPH023, TT-063 (S-flurbiprofeno), V158866, Xen-2174, XEN402, Z-160, Z-944, ZP002 (8) ADL5859, Anavex1007, Anavex1066, Anavex1519, ARRY797, CR845, Cyt1010, END-3010, END-3020, MK49, NDL-101, Neo1509, NGX-6052, NGX5752, NGX9674 (profármaco de acetaminofén), OX27, OX51, PRF-108 (ropivacaína), RQ00000008, RQ00317076, THA901, THA902, THA903, TPW-196, Xen2174, ABT102, AFC-5261, ASP8477, AV-1013, AV101, SNCB002, SNCB007, CNV2197944, CXB-909, Cymbalta (duloxetina), CYT-1010, Debio0827 (PL37), DWP05195, EHT/AGN 0001, EMA401, EVT-101, GRC 17536, GRC-10693 (tedalinab), GRC10693 (SAR292833), HF0299, IPI940, KHK6188, antagonista de Nav 1.3, neublastina, NGX1998 (capsaicina), NGX426 (profármaco tezampanel), NRX, NSG33, NXN462, PHE377, PRS-639,058, ralfinamida (NW-1029), SAR114137, SD118, SD254, SEP-228432, SKL-NP, SYN1002, TD-9855, USL260, XEN403, ABT-652, ADL5747, ADL5859, afimoxifeno, ARRY-797, asimadolina, ASP-6973, axomadol, betametasona, metocarbamol, indometacina, ibuprofeno, CG100649, SNCB004, CNV2197944, COV795, danazol, dexmedetomidina, E52862, E58425, cloruro de fasitibant, FX-005, FX006, GRT-6005, GRT-6006, GRT6011, GRT6012, INT-0028, IP-045, JNJ-39439335, JNJ42160443/AMG403 (fulranumab), LY-3023703, LY-3031207, MCP201, MEDI-5117, nalbufina, NCE1, NCE2, NCE3, NKTR181, NKTR181 (1), NP-2, Diamyd (encefalina NP2), NT-11624, PF-04531083, PF-05089771, PHN131, PPC5650, RQ-00000007, SAR 164877, SAR113945, SAR292833 (GRC15300), SYN 1002, tanezumab, tectina (tetrodotoxina), clorhidrato de tilidina, TPH023, TT-063 (S-flurbiprofeno), V158866, Xen-2174, XEN402, Z-160, Z-944, ZP002 (8) ADL5859, Anavex1007, Anavex1066, Anavex1519, ARRY797, CR845, Cyt1010, END-3010, END-3020, MK49, NDL-101, Neo1509, NGX-6052, NGX5752, NGX9674 (profármaco de acetaminofén), OX27, OX51, PRF-108 (ropivacaína), RQ00000008, RQ00317076, THA901, THA902, THA903, TPW-196, Xen2174, ABT102, AFC-5261, ASP8477, AV-1013, AV101, SNCB002, SNCB007, CNV2197944, CXB-909, Cymbalta (duloxetina), CYT-1010, Debio0827 (PL37), DWP05195, EHT/AGN 0001, EMA401, EVT-101, GRC 17536, GRC-10693 (tedalinab), GRC10693 (SAR292833), HF0299, IPI940, KHK6188, antagonista de Nav 1.3, Neublastina, NGX1998 (capsaicina), NGX426 (profármaco tezampanel), NRX, NSG33, NXN462, PHE377, PRS-639,058, ralfinamida (NW-1029), SAR114137, SD118, SD254, SEP-228432, SKL-NP, SYN1002, TD-9855, USL260, XEN403, o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto preferido, la VLP se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en 4-aminopiridina, acamprosato, ademetonina, agomelatina, almorexant, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amitriptilinoxido, anfetamina, anatibant, apomorfin, aripiprazol, armodafinil, asenapina, asenapina, atomoxetina, AZD2066, AZD2423, AZD3839, bapineuzumab, benserazida, betahistina, bifeprunox, blonanserina, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, bupropiona, buspirona, carbamazepina, carbidopa, carpipramina, CDP323, celecoxib, citalopram, cladribina, clobazam, clomipramina, clonazepam, clonidina HCL, clozapina, dalfampridina, desflurano, desipramina, desvenlafaxina, dexketoprofeno trometamol, dextrometorfano, sulfato de quinidina, diazepam, mesilato de dihidroergotamina, fumarato de dimetilo, valproato sódico, ácido valproico, donepezilo, dosulepina, doxepina, droxidopa, duloxetina, edaravona, eletriptano, entacapona, escitalopram, acetato de eslicarbazepina, eszopiclona, etizolam, ezogabina, fentanilo, fingolimod, fluoxetina, flupirtina, fluvoxamina, fluvoxamina, fosfenitoína, fospropofol, frovatriptano, gabapentina, galantamina, acetato de glatirámero, glicopirrolato, guanfacina, grelina, ácido hialurónico, hidrocodona, hidromorfona, hidroxizina, ácido ibandrónico, iloperidona, imipramina, indometasina, interferón beta-1a, iproniazida, isocarboxazida, istradefilina, ketorolac trometamina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, levodopa, lisdexanfetamina, lofepramina, lormetazepam, Lu02-750, LuAA24493, LuAA34893, LuAA39959, LuAE04621, lurasidona, maprotilina, MEDI-578, memantina, metilfenidato, mianserina, milnacipran, mirtazapina, mitoxantrona, moclobemida, modafinilo, morfina, nalmefeno, naltrexona, naproxeno, naratriptano, natalizumab, nefazodona, nortriptilina, novantrona, olesoxima, olanzapina, oxcarbazepina, oxitriptano, oxicodona, paliperidona, paracetamol, pardoprunox, paroxetina, perampanel, pergolida, perospirona, fenelzina, fenitoína, piracetam, pibedil, tartrato de pozaniclina, pramipexol, pregabalina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, ramelteona, rasagilina, reboxetina, retigabina, rilmazafona, riluzol, risperidona, rivastigmina, rizatriptano, bromuro de rocuroonio, ropinirol, rotigotina, rufinamida, selegilina, sertindol, sertralina, setiptilina, sevoflurano, SLV334, oxibato de sodio, sugammadex, sulbutiamina, sulpirida, sumatriptano, tafamidis meglumina, taltirelina, tandospirona, tapentadol, TC-5214, TC-5619, telcagepanto, teriflunomida, tetrabenazina, tianeptina, tiaprida, inhibidor del plasmínógeno tisular (tPA), tizanidina, topiramato, tramadol, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptófano, vareniclina, venlafaxina, vigabatrina, viloxazina, ziprasidona, zolmitriptano, zolpidem, zonisamida, una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio tal como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, darodipina, dextriguldipina, efonidipina, elnadipina, elgodipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidipina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, manidipina, mesuldipina, nocardipina, nifedipina, niguldipina, nimodipina, niludipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamidipina, trombodipina, watanidipina, ABT354, ABT363, ABT436, ABT560, ADX48621, amantadina, AMG 579, AMG 747, Anti Lingo, ARX 424, ASP0777, ASP2905, ATI355, ATX-MS-1467, AZD1446, inhibidor de secretasa beta, BII037 (BART), BMS241027, CS-0777, CX1010, elpetrigina, FK949E, GRT-6006, GSK1223249, GSK356278, LuAF11167, MK-4409, MK-7288, MK-8931, naluzotano,

- Neublastina, ordopidina, PI-2301, R1662, R7129, R7314, SAR127963, SAR228810, SB623, SEP-225441, SEP-228432, SPN802, SUN13837, T2007, TAK-065, TAK-937, TD-8954, TD-9855, UCB0942, V950, PF-04427429, PF-04531083, PF-04958242, PF-05180999, PF-05236812, ABT110, ABT126, ABT288, ABT384, ABT639, ABT652, ABT894, ACC-001, AFQ056, AGN209323, ALKS 33, AZD5213, AZD6765, BAF312, BGG492, BI 44370 TA, BMS708163, BMS820836, BMS927711, BMS954561, bupivacaína, CAD106, triglicérido caprílico, creatina PD-02, CX-717, Davunetida/AL-108, Debio-9902, DS-5565, EHT-0202, ELND-005, fipamezol (BVF025, JP1730), Fimategrast, fulranumab, Ganaxolona, GRT-6005, GSK249320, GSK561679, GSK649868, GSK742457, GSK933776, HF0220, HT-0712, Huperzina A, ICA-105665, isproniclina, JNJ-26489112, Lu AA24530, LuAE58054, LY2062430, MCC-257, MEM-3454, cloruro de metiltioninio, MK-0249, MK-3697, MK-6096, naldemedina, NIC002, NIC5-15, NP002, ONO-4641, OPC-249, PBT2, PF-02545920, PF-03049423, PF-03654746, PF-04360365, PF-04494700 (TTP488), PF-05089771, PF-05236806, plásmido que codifica L-aminoácido descarboxilasa aromática, PRX-03140, R1578, R7090, R7412, radiprodil, S-33138, S-90098, SAM-531, SAR110894, SAR292833, SB-742457, SEP-225289, SEP-227162, simvastatina, SSR-180711, TA-5538, TAK-4 28, talampanel, tedatioxetina, TV-1102, VX-765, YKP3089, ABT957, ALKS 36, camor, MRZ-8676 y rHlgM22 o cualquier combinación de los mismos.
- En un aspecto incluso más preferido, la VLP se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en 4-aminopiridina, acamprosato, ademetonina, agomelatina, almorexant, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amitriptilinoxido, anfetamina, anatibant, apomorfinina, aripiprazol, armodafinil, asenapina, asenapina, atomoxetina, AZD2066, AZD2423, AZD3839, bapineuzumab, benserazida, betahistina, bifeprunox, blonanserina, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, bupropiona, buspirona, carbamazepina, carbidopa, carpipramina, CDP323, celecoxib, citalopram, cladribina, clobazam, clomipramina, clonaidpam, clonidina HCL, clozapina, dalfampridina, desflurano, desipramina, desvenlafaxina, dexketoprofeno trometamol, dextrometorfano, sulfato de quinidina, diazepam, mesilato de dihidroergotamina, fumarato de dimetilo, valproato sódico, ácido valproico, donepezilo, dosulepina, doxepina, droxidopa, duloxetina, edaravona, eletriptano, entacapona, escitalopram, acetato de eslicarbazepina, eszopiclona, etizolam, ezogabina, fentanilo, fingolimod, fluoxetina, flupirtina, fluvoxamina, fluvoxamina, fosfenitoína, fospropofol, frovatriptano, gabapentina, galantamina, acetato de glatirámero, glicopirrolato, guanfacina, grelina, ácido hialurónico, hidrocodona, hidromorfona, hidroxicina, ácido ibandrónico, iloperidona, imipramina, indometasina, interferón beta-1a, iproniazida, isocarboxazida, istradefilina, ketorolac trometamina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, levodopa, lisdexanfetamina, lofepramina, lormetazepam, Lu02-750, LuAA24493, LuAA34893, LuAA39959, LuAE04621, lurasidona, maprotilina, MEDI-578, memantina, metilfenidato, mianserina, milnaciprano, mirtazapina, mitoxantrona, moclobemida, modafinilo, morfina, nalmefeno, naltrexona, naproxeno, naratriptano, natalizumab, nefazodona, nortriptilina, novantrona, olesoxima, olanzapina, oxcarbazepina, oxitriptano, oxycodona, paliperidona, paracetamol, pardoprunox, paroxetina, perampanel, pergolida, perospirona, fenelzina, fenitoína, piracetam, piribedilo, tartrato de pozaniclina, pramipexol, pregabalina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, ramelteona, rasagilina, reboxetina, retigabina, rilmazafona, riluzol, risperidona, rivastigmina, rizatriptano, bromuro de rocuronio, ropinirol, rotigotina, rufinamida, selegilina, sertindol, sertralina, setiptilina, sevoflurano, SLV334, oxibato de sodio, sugammadex, sulbutiamina, sulpirida, sumatriptano, tafamidis meglumina, taltirelina, tandospirona, tapentadol, TC-5214, TC-5619, telcagepanto, teriflunomida, tetrabenazina, tianeptina, tiaprida, inhibidor del plasminógeno tisular (tPA), tizanidina, topiramato, tramadol, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptófano, vareniclina, venlafaxina, vigabatrina, viloxazina, ziprasidona, zolmitriptano, zolpidem y zonisamida, una dihidropiridina bloqueadora del canal de calcio tal como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, darodipina, dexniguldipina, efonidipina, elnadipina, elgodipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidipina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, manidipina, mesuldipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, nimodipina, niludipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, sagandipina, somnidipina, teludipina, tiamdipina, trombodipina, watanidipina o cualquier combinación de los mismos.
- De acuerdo con la invención, la VLP para uso como un sistema de administración de fármacos se usa para el tratamiento o el diagnóstico *in vivo* de trastornos neurológicos.
- De acuerdo con la descripción, el término "trastorno neurológico" se refiere a cualquier trastorno del sistema nervioso del cuerpo, preferiblemente del sistema nervioso central. Abarca trastornos neurodegenerativos, psicóticos o neurovasculares.
- En una realización de la invención, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en apoplejía, adicción al alcohol, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, dolor por cáncer, isquemia cerebral, distonía cervical, corea asociada con enfermedad de Huntington, dolor crónico, dolor crónico severo, trastorno cognitivo, mioclono cortical, depresión, dolor neuropático diabético, labilidad emocional, epilepsia, somnolencia excesiva asociada con la narcolepsia, síndrome X frágil, ataxia de Friedreich, insomnio, síndrome de Lennox Gastaut, trastornos depresivo mayor y de ansiedad, episodios maniacos asociados con trastorno bipolar, deterioro de la memoria, migraña, deterioro cognitivo leve, dolor moderado a severo, enfermedad de neurona motora, esclerosis múltiple, dolor musculoesquelético, narcolepsia, dolor neuropático, dependencia de la nicotina, trastorno obsesivo compulsivo, dolor de la osteoartritis, dolor, enfermedad de Parkinson, babeo pediátrico, dolor postoperatorio, trastorno disfórico premenstrual, psicosis, convulsiones parciales complejas refractarias, esquizofrenia, convulsiones, trastorno del sueño, dejar de fumar, espasticidad, lesión de la médula espinal, polineuropatía amiloide familiar transtirretina, lesión cerebral traumática, vértigo, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelosa tipo I, trastornos extrapiramidal y del movimiento, ataque isquémico transitorio (TIA), leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer, demencia

vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica y demencia con cuerpos de Lewy, y preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

5 En una realización preferida de la invención, el trastorno neurológico a tratar o diagnosticar con la VLP de la invención es la enfermedad de Alzheimer. En otra realización preferida de la invención, el trastorno neurológico a tratar o diagnosticar con la VLP de la invención es la enfermedad de Parkinson.

En una realización preferida adicional de la invención, el trastorno neurológico a tratar o diagnosticar con la VLP de la invención es la esclerosis múltiple.

10 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la esclerosis múltiple se carga con un fármaco del grupo que consiste en ARX 424, dalfampridina, mitoxantrona, natalizumab, novantrona, TV-1102, actelion-2, RG -3477, albu-interferón-beta, alfa-cobratoxina RPI-78M, alfa-fetoproteína (MM-093), ampyra (fampridina), mAb anti-CD4, arbacofen placarbil (XP-19986), ASP-4058, ATL-1102, ATX-MS-1467, BAF-312, baminercept, beta-hCG, eritropoyetina, BG-12 (fumarato de dimetilo), BHT-3009, BIIB-017 (PEG-IFN-beta1a), anticuerpo BIIB-033 LINGO-1, CCX-140, CDP323, cladribina, CS-0777, ciclofosfamida, DA-3051, daclizumab, 15 anticuerpo (MBP8298), dronabinol, ELND-002, fimategrast (SB-683699), GAI-122, GBR-500, gilenya (fingolimod), GSK-1223249, GSK-2018682, idebenona (SNT-MC17), IFN-beta1a, IFN-beta1b, IMO-3100, acetato de glatirámero, interferón gamma, anticuerpo de interleucina 23 LY-2525623, IPX-056, laquinimod, LAS-186323, lemtrada (alemtuzumab), LY-2127399, masitinib (AB-1010), inhibidores de metaloenzima MCT-125 V85546, profármaco de fumarato de metilhidrógeno, MIS-416, cladribina, MSC1-C15, MT-204, inhibidores de mTOR quinasa NNZ-4921, 20 ocrelizumab (RG-1594), ofatumumab (GSK-1841157), ONO-4641 PAP-1, PEG-interferón beta, perampanel (E2007), PG-102, plovámero PI-2301, pixantrona, inhibidores de PKC theta, pleneva (BGC-20-0134), PLX-MS, agonista de PPAR-delta, PS-031291, PV-267, revamistat GRC-4039, SB-618, secukinumab (AIN-457), ShK-186, agonista de esfingosina-1-fosfato, sulfatida, teriflunomida, péptido basado en timosina  $\beta$ 4, tranilast MK-341, trimesta (Estriol), antagonista de VAP1, VSN-16, aciclovir, VX-15, VX-5, XToll (chaperonina-10), inhibidores de ZAP-70 o cualquier combinación de los mismos.

25 En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se carga con un fármaco del grupo que consiste en ABT363, ABT957, BMS708163, CX-717, Debio-9902, hidrocloreto de dimebolina, donepezilo, HF0220, huperzina A, latrepirdina, LY2062430, LY450139, cloruro de metiltioninio, PF-05236806, PF-05236812, PRX-03140, RG7412, rosiglitazona, SAM-531, simvastatina, SSR-180711, TD-8954, V950, triglicérido caprílico, HT-0712, RG1662, GSK742457, Davunetida/AL-108" AAB-003, AAD-2004, ABT-126, 30 ABT-288, ABT-384, ABT-560, ACC-001 (vanutida cridificar), ACI-24, ACI-91 (pirenzepina), acrescente (memantina/donepezilo), actos (pioglitazona), AD-01, AD02, AD03, albuteína + flebogamma (albúmina/inmunoglobulina), ANAVEX-2-73, aricept (donepezilo), ASP-1702/CTS-21166, ASP-2905, ASP0777, AV-965, avagacestat (BMS-708163), AVN-101, AVN-322, AVN-397, AZD0328, AZD1446/TC-6683, AZD3839, AZD5213, 35 BAN2401, bapineuzumab, begacestat (PF-05212362), BIIB037, bisnorcymserina, BLU-8499, BMS-2410 27, BMS-933043, CAD-106, CERE-110 (AAV-NGF), cerlapirdina (PF-05212365/SAM-531), chantix (tartrato de vareniclina), CHF5074, crenezumab (RG7412), Davunetida (AL-108), dimebon (latrepirdina), DM-99, DSP-8658, DWP09031, E2012, E2212, E2609, ELND005 (escilo-inositol), ELND006, etazolato (EHT 0202), EVP-0962, EVP-6124, Exebryl-1, exelona (rivastigmina), gammagard (inmunoglobulina), gantenerumab (RG1450), GSK-239512, GSK1034702, 40 GSK933766, HPP854, INM-176, irdabisant (CEP-26401), isproniciolina (AZD3480), K-828-AB, tartrato de ladotigilo (TV-3326), LMTX (TRx0237), LNK-754, Lu AE58054, LY2886721, masitinib (AB-1010), MCD-386, fluoruro de metanosulfonilo (SNX-001), mibampator (LY451395), mitoglitazona (MSDC-0160), MK-0249, MK-8931, namenda (memantina), namisol (dronabinol), NIC5-15, nilvadipina (ARC-029), NsG0202, nuedexta (dextrometorfano/quinidina), nypta (tideglusib), octagam (inmunoglobulina), ORM-12741, PBT2, PF-03654746, PF-044467943, PF-04995274, PF-05212377/SAM-760, PF-05297909, ponezumab (PF-0436 0365), posifeno (fenserina), tartrato de pozaniclina (ABT-089), PQ912, razadina (galantamina), rember, RG1577/EVT 302, 45 RG3487/MEM-3454, RG7129, rilapladib (SB-659032), RPh-201, RQ -9, RVX-208, S 38093, S 47445/CX1632, SAR110894, SAR228810, SB-742457, SB-742457, semagacestat (LY450139), SEP-227900, sGC-106, solanezumab (LY2062430), SRA-444, ST101/ZSET-1446, SUVN-502, SYN120, T-817MA, TAK-065, TAK-357, TC-5619, TTP-488/PF-04494700, TTP4000, UB-311, V950, velusetrag (TD-5108), VI-1121 y VP4896 (acetato de leuprolida) o cualquier combinación de los mismos.

50 En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Parkinson se carga con un fármaco del grupo que consiste en ADX48621, AFQ056, amantadina, apomorfinina, camor, carbidopa, creatina PD-02, fipamezol (BVF025, JP1730), levodopa, MRZ-8676, naluzotano, NP002, ordopidina, safinamida, 55 pardoprunox, un plásmido que codifica L-aminoácido descarboxilasa aromático, piribedilo, AZD3839, benserazida, droxidopa, entacapona, GSK587124, istradefilina, Lu02-750, LuAE04621, pergolida, preladenant, rasagilina, rotigotina, pramipexol, ABT-652, ADL5747, ADL5859, afimoxifeno, ARRY-797, asimadolina, ASP-6973, axomadol, betametasona, metocarbamol, indometacina, ibuprofeno, CG100649, SNCB004, CNV2197944, COV795, danazol, dexametomidina, E52862, E58425, cloruro de fasitabnt, FX-005, FX006, GRT-6005, GRT-6006, GRT6011, 60 GRT6012, INT-0028, IP-045, JNJ-39439335, JNJ42160443/AMG403 (fulranumab), LY-3023703, LY-3031207, MCP201, MEDI-5117, nalbufina, NCE1, NCE2, NCE3, NKTR181, NKTR181(1), NP-2, Diamyd (encefalina NP2), NT-11624, PF-04531083, PF-05089771, PHN131, PPC5650, RQ-00000007, SAR 164877, SAR113945, SAR292833

(GRC15300), SYN 1002, tanezumab, tectina (tetrodotoxina), clorhidrato de tilidina, TPH023, TT-063 (S-flurbiprofeno), V158866, Xen-2174, XEN402, Z-160, Z-944, ZP002 (8) ADL5859, Anavex1007, Anavex1066, Anavex1519, ARRY797, CR845, Cyt1010, END -3010, END-3020, MK49, NDL-101, Neo1509, NGX-6052, NGX5752, NGX9674 (profármaco de acetaminofén), OX27, OX51, PRF-108 (ropivacaína), RQ00000008, RQ00317076, THA901, THA902, THA903, TPW-196, Xen2174, ABT102, AFC-5261, ASP8477, AV-1013, AV101, SNCB002, SNCB007, CNV2197944, CXB-909, Cymbalta (duloxetina), CYT-1010, Debio0827 (PL37), DWP05195, EHT/AGN 0001, EMA401, EVT-101, GRC 17536, GRC-10693 (tedalinab), GRC10693, GRC15300 (SAR292833), HF0299, IPI940, KHK6188, antagonista de Nav 1.3, Neublantina, NGX1998 (capsaicina), NGX426 (profármaco tezampanel), NRX, NSG33, NXN462, PHE377, PRS-639,058, ralfinamida (NW-1029), SAR114137, SD118, SD2 54, SEP-228432, SKL-NP, SYN1002, TD-9855, USL260, XEN403 y ropinirol o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de apoplejía se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en activador de plasminógeno tisular, desmoteplasa, GSK249320, edaravona, SB623, PF-03049423 y TAK-937 o cualquier combinación de eso.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en atomoxetina, anfetamina, clonidina HCl, lisdexanfetamina, pozaniclina tartratabilizante (aripirazol), ABT089 (pozaniclina), ABT894 (sofniclina), aricept (donepezilo), AZ3480/TC1734 (ispronclina), AZD1446, AZD5213, bavisant/JNJ31001074, guanfacina, ampakina, droxidopa (L-dihidroxi-fenil-serina), DU28853/PGI256 (eltoprazina), KP106 (profármaco de D-anfetamina), lobelina, LY2216684 (edivoxetina), MG01Cl (metadoxina), MK0249, ND0801, NERI IV, metilfenidato, OPC-34712, PD9475 (betahistina), PF3654746, SPN811, SPN812, TC-5619 y zalvari/SPN810 (molindona) o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de dependencia o adicción a las drogas se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ALKS 33, naltrexona, nalmefeno, vareniclina, bupropiona, NIC002 y acamprosato o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en dexamipexol, GSK1223249, mecobalamina, olesoxima, riluzol, ALS02 (monohidrato de creatina), E0302 (mecobalamina), CK-2017357 (tirasemtiv), mitogard (ciclosporina), NP001, AEN100 (acetato de zinc), RPI-MN, sNN0029, AAD2004, NS1566, KP100IT, MoNuDin, Cogane, GVT (luminol monosódico), AS101, CERE135 (AAV- AGF-1), Nrp2945, DP-460, GM604, noscapina, LB-200, inhibidor de Hsp90, NT-K0-003, VAR-10100, IPL-344, SNC-102 y talampanel o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del trastorno de ansiedad se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en hidroxicina, tandospirona, buspirona, divalproex ER, bromazepam y SEP-225441 o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del autismo se carga con un fármaco seleccionado de un grupo que consiste en amantadina, ampakina (CX-516), arbaclofeno (STX-209), aripirazol, atomoxetina (Strattera), carbetocina, citalopram, D-cicloserina, D-serina, fluoxetina (NPL-2008), guanfacina, lamotrigina, lenalidomida (Revlimid), clorhidrato de memantina (Namenda), metilfenidato, N-acetilcisteína, oxitocina, paliperidona, riluzol, risperidona, sapropterina (Kuvan), STX107, secretina humana sintética (RG1068), secretina porcina sintética y ChiRhoClin, o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del trastorno depresivo mayor se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ABT436, ademetionina, agomelatina, amitriptilina, amitriptilinoxido, carpipramina, citalopram, clomipramina, desipramina, desvenlafaxina, dosulepina, doxepina, etizolam, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, iproniazida, isocarboxazida, JNJ-26489112, lofepramina, LuAA34893, LY-2216684 (NERI IV), maprotilina, mianserina, milnacipran, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, oxitriptano, paroxetina, fenelzina, protriptilina, RG1578, RG7090, reboxetina, selegilina, sertralina, setiptilina, tranilcipromina, trazodona, trazodona, trimipramina, triptófano, venlafaxina, viloxazina, vortioxetina, HT-0712, R1662, TC-5619, amisulprida, FK949E, S-90098, abilify (aripirazol), ABIO09/01, ABT-436, ADX-711149, ALKS 5461 (buprenorfina/samidorfano), ARA-290, AVN-628, AZD-2066, AZD-2327, AZD-6765, AZD-7268, BC-22, BCI-1038, BCI-1206, BCI-1283, BCI-224 (sabcomelina), BCI-540 (coluracetam), BCI-632, BCI-838, BCI-952, BMS-820836, BMS-866949, BNC-210, brexpiprazol (OPC) -34712), series C4X-600, cariprazina (RGH-188), CAT-320, CLR-201, CLR-3001, CLR-316, CP-601,927, Cymbalta (duloxetina), DSP-1053, E-2508, EB -1010 (amitifadina), edivoxetina (LY2216684), escitalopram, esketamina, EVT 103, EVT-101, filorexant (MK-6096), GLYX-13, GSK-163090, GSK-561679 (verucerfont), GSK1360707, GSK206136, GSK424887, GSK586529, GSK856553 (losmapimod), GW-823296 (orvepitant), GW876008 (emicerfont), HT-2157, JZAD-IV-22, ketamina, latuda (lurasidona), levomilnaciprano (F2695), LY2940094, MCP-203, MK-8800, MPP-22 (progestomat), NLF-10808, NPT-500, NSD-788, NSI-189, Org-24448 (farampor), Org-26576, paroxetina/clonazepam, PEL-576, PNB-01 (pipamperona/citalopram), pristiQ (desvenlafaxina), PSN-0041, RG-1578, RG-7090, RG7166, RG7351, SA-4503 (cutamesina), SEP-225289, SEP-227162, SEP-228432, serdaxina (ácido clavulánico), seroquel XR (liberación prolongada de quetiapina), SKL-DEP, SPN-809, SRX-246, SRX-251, SSR125543, SSR411298, SUVN-90121,

SUVN-911, tasimelteona (VEC-162), TC-5214, tedatioxetina (LuAA24530), TGBA01A, TGFK07AD (gepirona ER), tianeptina, triRima (CX157), UR8880 (cimicoxib), valdoxano (agomelatina), viibryd (vilazodona), viotra, vortioxetina (Lu AA21004), vyvanse (lisdexanfetamina), WAY-253752, WP-206 y WS-50030 o cualquier combinación de los mismos.

- 5 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del dolor se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en nabiximols, AZD2066, AZD2423, DS-5565, SAR292833, AVP-923, ABT110, AGN209323, BMS954561, gabapentina, pregabalina, SEP-228432, neublastina, MEDI-578, ABT639, ABT652, ALKS 36, buprenorfina, carisbamato, fentanilo, fulranumab, GRT-6005, GRT-6006, hidrocodona, hidromorfona, ketorolac trometamina, MK-4409, morfina, OPC-249, oxicodona, paracetamol, radiprodil, tapentadol, TD-9855, tramadol, 4-aminopiridina, dexketoprofeno, trometamol, capsaicina, bupivacaína, PF-04531083, tafamidis meglumina, flupirtina, PF-05089771, ABT-652, ADL5747, ADL5859, afimoxifeno, ARRY-797, asimadolina, ASP-6973, axomadol, betametasona, metocarbamol, indometacina, ibuprofeno, CG100649, SNCB004, CNV2197944, COV795, danazol, dexmedetomidina, E52862, E58425, cloruro de fasitibant, FX-005, FX006, GRT -6005, GRT-6006, GRT6011, GRT6012, INT-0028, IP-045, JNJ-39439335, JNJ42160443/AMG403 (fulranumab), LY-3023703, LY-3031207, MCP201, MEDI-5117, nalbufina, NCE1, NCE2, NCE3, NKTR181, NKTR181(1), NP-2, Diamyd (encefalina NP2), NT-11624, PF-04531083, PF-05089771, PHN131, PPC5650, RQ-00000007, SAR 164877, SAR113945, SAR292833 (GRC15300), SYN 1002, tanezumab, tectina (tetrodotoxina), clorhidrato de tilidina, TPH023, TT-063 (S-flurbiprofeno), V158866, Xen-2174, XEN402, Z-160, Z-944, ZP002 (8) ADL5859, Anavex1007, Anavex1066, Anavex1519, ARRY797, CR845, Cyt1010, END-3010, END-3020, MK49, NDL-101, Neo1509, NGX-6052, NGX5752, NGX9674 (profármaco de paracetamol), OX27, OX51, PRF-108 (ropivacaína), RQ00000008, RQ00317076, THA901, THA902, THA903, TPW-196, Xen2174, ABT102, AFC-5261, ASP8477, AV-1013 , AV101, SNCB002, SNCB007, CNV2197944, CXB-909, Cymbalta (duloxetina), CYT-1010, Debio0827 (PL37), DWP05195, EHT/AGN 0001, EMA401, EVT-101, GRC 17536, GRC-10693 (tedalinab), GRC10693, GRC15300 (SAR292833), HF0299, IPI940, KHK6188, antagonista de Nav 1.3, Neublastina, NGX1 998 (capsaicina), NGX426 (profármaco tezampanel), NRX, NSG33, NXN462, PHE377, PRS-639,058, ralfinamida (NW-1029), SAR114137, SD118, SD254, SEP-228432, SKL-NP, SYN1002, TD-9855, USL260, XEN403 o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Huntington se carga con el fármaco tetrabenazina y/o GSK356278.

- 30 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de epilepsia o síndrome de Lennox-Gutault se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en BGG492, brivaracetam, carbamazepina, CX1010, diazepam, elpetrigina, acetato de eslicarbazepina, ezogabina, fosfenitoína, ganaxolona, ICA-105665, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, lycrica (pregabalina), midazolam, oxcarbazepina, perampanel, fenitoína, retigabina, SPN802, T2007, topiramato, UCB0942, VX-765, YKP3089, rufinamida, clobazam, clonazepam vigabatrina y zonisamida o cualquier combinación de los mismos.

- 35 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de narcolepsia se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en armodafinil, oxibato de sodio, MK-7288 o cualquier combinación de los mismos.

- 40 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del insomnio se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en almorexant, brotizolam, eszopiclona, lormetazepam, MK-3697, MK-6096, quazepam, ramelteona, rilmazafona, suvorexant, modafinilo, GSK649868, circadina (melatonina), silenor (doxepina), tasimelteona (VEC-162), SKP-1041 (zaleplona), MK-6096, GSK649868, Neu-P11 y zolpidem o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del trastorno bipolar se carga con el fármaco asenapina.

- 45 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la migraña se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en BI 44370 TA, BMS927711, mesilato de dihidroergotamina, eletriptano, frovatriptano, levadex, naproxeno, naratriptano, PF- 04427429, rizatriptano, sumatriptano, telcagepanto, zolmitriptano, topiramato, diclofenaco, Botox (toxina A de onabotulinum) o cualquier combinación de los mismos.

- 50 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la esquizofrenia se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ABT354, AMG 747, bifeprunox, blonanserina, clozapina, PF-02545920, PF-04958242, PF-05180999, R1678, S-33138, sertindol, sulpirida, tiaprida, zicronapina, LuAA39959, AMG-579, abilify (aripirazol), ABT-126, loxapina, ADX71149, aripirazol, aripirazol Lauroxilo (ALKS 9070), bitopertina (RG1678), BL-1020, cariprazina, Davunetida, EVP-6124, fanapt (iloperidona), geodona (ziprasidona), GSK-239512, invega (paliperidona), latuda (lurasidona), LY2140023, OPC-34712, (brexpiprazol), tartrato de pimavanserina, risperdal (risperidona), safris (asenapina), seroquel (quetiapina), TG-5619, vyvanse (lisdexanfetamina), zicronapina (Lu 31-130), zyprexa (olanzapina) o cualquier combinación de los mismos.

- 55 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de espasticidad se carga con el fármaco tizanidina.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de lesión de la médula espinal se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en ATI355, rHlgM22 y SUN13837 o cualquier combinación de los mismos.

5 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o el tratamiento de una lesión cerebral traumática se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en anitabant, SAR127963 y SLV334 o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de vértigo se carga con el fármaco betahistina.

10 En un aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento del síndrome de X frágil se carga con el fármaco mavoglurant.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de la ataxia de Friedreich se carga con el fármaco idebenona y/o LuAA24493.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de neuropatía diabética se carga con el fármaco MCC-257 y/o TAK-428.

15 En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de mioclono cortical se carga con el fármaco piracetam.

En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o tratamiento de astenia se carga con el fármaco sulbutiamina.

20 En otro aspecto, la VLP cuando se usa para el diagnóstico o el tratamiento de la caquexia se carga con el fármaco ghrelina y preferiblemente ghrelina humana.

25 En un aspecto adicional, la VLP cuando se usa para diagnóstico o tratamiento de vasoespasma asociado con hemorragia subaracnoidea se carga con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en una dihidropiridina bloqueadora de canales de calcio tal como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, darodipina, dexniguldipina, efonidipina, elnadipina, elgodipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidipina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, manidipina, mesuldipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, nimodipina, niludipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamdipina, trombodipina, watanidipina.

30 La VLP puede producirse proporcionando los componentes deseados, en particular VP1, opcionalmente VP2, opcionalmente VP3 o una mezcla de los mismos y opcionalmente la carga, en solución y permitiendo que los componentes se ensamblen en la VLP. Por ejemplo, la mezcla de los componentes se puede realizar en condiciones en las que no se produce, o solamente un ensamblaje limitado de VLP, tal como a bajas concentraciones de  $Ca^{2+}$  y/o condiciones reductoras, y después de la adición de todos los componentes deseados, las condiciones se cambian a aquellas favorables para el ensamblaje de VLP, tales como mayores concentraciones de  $Ca^{2+}$  y/o condiciones oxidantes. Sin embargo, la producción de VLP también puede ocurrir *in vivo*. En particular, los componentes de la VLP pueden coexpresarse en una célula huésped y la VLP se puede ensamblar dentro de la célula huésped o tras la lisis o ruptura de la célula huésped.

35 "VP1" o "proteína viral 1" se refiere a una proteína que es idéntica o se deriva de la VP1 natural del virus JC que tiene la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1. Una proteína derivada de la VP1 natural del virus JC preferiblemente tiene una homología o identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 de al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% sobre una secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos, preferiblemente al menos 150, al menos 200, al menos 250 o al menos 300 aminoácidos contiguos. Más preferiblemente, la homología o identidad de los aminoácidos se calcula en toda la longitud del JCV-VP1 natural. Los términos "VP1 derivada de la VP1 natural del virus JC" y "VP1 derivada del virus JC" en particular también incluyen VP1 que es idéntica a la VP1 natural del virus JC.

40 El término "VP1" también abarca fracciones y derivados de VP1 natural que son capaces de ensamblarse en VLP. Preferiblemente, dichas fracciones y derivados de VP1 al menos comprenden los aminoácidos 32 a 316 de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 o un derivado de la misma que tiene una homología o identidad con la secuencia de aminoácidos de la posición de los aminoácidos 32 a 316 de la SEQ ID NO: 1 de al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, al menos 75%, al menos 80 %, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% en una secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos, preferiblemente al menos 150, al menos 200, al menos 250 o al menos 300 aminoácidos contiguos, preferiblemente en toda la secuencia.

55 Una VP1 también puede incluir una señal de localización nuclear heteróloga (NLS). Preferiblemente, esta NLS se introduce delante o en el extremo terminal N de NP1, en particular en los primeros 30, los primeros 25, los primeros

20, los primeros 15 o los primeros 10 aminoácidos de VP1. Por ejemplo, una NLS como se describe en el documento WO 2009/036933 (por ejemplo, la página 10, las líneas 4 a 13 y la Figura 4A) o en Shishido-Hara et al. (Shishido-Hara, Y., Hara, Y., Larson, T., Yasui, K., Nagashima, K. y Stoner, GL. Analysis of Capsid Formation of Human Polyomavirus JC (Tokyo-1 Strain) by a Eukaryotic Expression System: Splicing of Late RNAs, Translation and Nuclear Transport of Major Capsid Protein VP1, and Capsid Assembly, Journal of Virology 74, 1840-1853 (2000).

De acuerdo con un aspecto, la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 se introduce en la parte del extremo terminal N de VP1, en particular entre los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 9 y 10 de la SEQ ID NO: 1.

10 "VP2" o "proteína viral 2" se refiere a una proteína que es idéntica o se deriva de la VP2 natural del virus JC que tiene la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3. Una proteína derivada de la VP2 natural del virus JC preferiblemente tiene una homología o identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 de al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% sobre una secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos, preferiblemente al menos 150, al menos 200, al menos 250 o al menos 300 aminoácidos contiguos. Lo más preferiblemente, la homología o identidad de los aminoácidos se calcula en toda la longitud del JCV-VP2 natural. Los términos "VP2 derivado de la VP2 natural del virus JC" y "VP2 derivado del virus JC" en particular también incluyen VP2 que es idéntica a la VP2 natural del virus JC.

20 El término "VP2" también abarca fracciones y derivados de la VP2 natural que son capaces de ensamblarse en VLP junto con VP1. Preferiblemente, dichos fragmentos de VP2 al menos comprenden los aminoácidos 214 a 318 de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 o un derivado de la misma que tiene una homología o identidad con la secuencia de aminoácidos de la posición de los aminoácidos 214 a 318 de la SEQ ID NO: 3 de al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos el 99% sobre una secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos, preferiblemente al menos 150, al menos 200, al menos 250 o al menos 300 aminoácidos contiguos, preferiblemente sobre toda la secuencia.

30 Un "péptido" de acuerdo con la presente invención puede estar compuesto por cualquier número de aminoácidos de cualquier tipo, preferiblemente aminoácidos de origen natural, que preferiblemente están unidos por enlaces peptídicos. En particular, un péptido comprende al menos 3 aminoácidos, preferiblemente al menos 5, al menos 7, al menos 9, al menos 12 o al menos 15 aminoácidos. Además, no hay un límite superior para la longitud de un péptido. Sin embargo, preferiblemente un péptido de acuerdo con la invención no excede una longitud de 500 aminoácidos, preferiblemente 300, 250, 200, 150 o 120 aminoácidos.

35 La expresión "comprende", como se usa en el presente documento, además de su significado literal también incluye y se refiere específicamente a las expresiones "consiste esencialmente en" y "consiste en". Por lo tanto, la expresión "comprende" se refiere a realizaciones en las que el objeto que "comprende" elementos enumerados específicamente no comprende elementos adicionales, así como realizaciones en las que el objeto que "comprende" elementos específicamente enumerados puede y/o abarca realmente otros elementos. Del mismo modo, la expresión "tiene" debe entenderse como la expresión "comprende", que también incluye y se refiere específicamente a las expresiones "consiste esencialmente en" y "consiste en".

#### 40 Métodos de administración

La VLP de la divulgación se puede administrar a través de diversas rutas. Particularmente preferidas son las formas de dosificación que permiten un efecto sistémico de la sustancia activa. Las más preferidas son formas de dosificación que se administran por vía oral o parenteral, en particular por vía intravenosa.

#### Métodos de fabricación

#### 45 Fabricación de partículas similares a virus

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para producir las partículas similares a virus de acuerdo con la presente descripción. Este método en particular comprende las etapas de

(a) proporcionar una proteína viral VP1 que se deriva del virus JC;

50 (b) proporcionar opcionalmente una proteína viral VP2 y/o VP3, preferiblemente VP2, que se deriva del virus JC y mezclar la VP1 con la VP2 (y/o VP3);

(c) permitir que la VP1 y opcionalmente la VP2 (y/o la VP3) se ensamblen en partículas similares a virus.

El método preferiblemente comprende además la etapa de proporcionar una carga y mezclar la VP1 y opcionalmente la VP2 y/o la VP3 con la carga. Se prefiere una mezcla entre VP1 y VP2.

Tras ensamblar la VLP, la carga preferiblemente se encapsula dentro de la VLP. Preferiblemente, al menos una VLP

porta una carga, más preferiblemente al menos 1%, al menos 2%, al menos 3%, al menos 5%, al menos 7%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% o 100% de la VLP ensamblada porta una carga.

- 5 El ensamblaje de las partículas similares a virus se produce preferiblemente en solución, más preferiblemente en una solución acuosa. Permitir el ensamblaje de la VLP preferiblemente incluye ajustar la concentración del ion  $\text{Ca}^{2+}$  en la solución a un nivel en el que pueda producirse el ensamblaje de la VLP. Dicha concentración de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en particular está en el intervalo de 0,1 mM a 5 mM, preferiblemente de 0,2 mM a 3 mM, más preferiblemente de 0,5 mM a 2 mM o de 0,8 mM a 1,2 mM, más preferiblemente aproximadamente 1 mM. Además, permitir el ensamblaje de la VLP preferiblemente se produce en condiciones oxidantes, en particular en ausencia de concentraciones significativas de agentes reductores tales como DTT, DTE o mercaptoetanol.

- 10 La provisión de las proteínas virales y que permite el ensamblaje de VLP se puede realizar simultáneamente. En particular, las proteínas virales se proporcionan en condiciones en las que puede producirse el ensamblaje de VLP. En realizaciones preferidas, la provisión de las proteínas virales y el ensamblaje de VLP se realiza *in vivo*. En particular, las VLP se ensamblan dentro de las células huésped que expresan las proteínas virales o tras la lisis o la ruptura de las células huésped.

15 El montaje de la VLP puede realizarse, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0 862 633.

#### Métodos de administración

- 20 La presente divulgación proporciona además un método para administrar una sustancia o composición en una célula objetivo en el sistema nervioso central usando las partículas similares a virus de acuerdo con la presente divulgación. El método preferiblemente comprende las etapas de

(a) proporcionar una partícula similar a virus de acuerdo con la presente invención que comprende la sustancia o composición como carga; y

(b) administrar la partícula similar a virus en el cuerpo vivo, preferiblemente en un ser humano.

- 25 La célula objetivo puede ser una célula objetivo natural del virus JC.

- La sustancia o composición activa puede ser de cualquier tipo o naturaleza. En una realización preferida, la sustancia activa es un ácido nucleico, en particular un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido o un ácido nucleico inhibidor tal como ARNip o miARN. En otra realización preferida, la sustancia activa es una proteína o péptido. En otro aspecto más, la sustancia activa es una molécula pequeña, en particular una molécula pequeña cargada negativamente. La sustancia activa también puede ser una mezcla de diversas sustancias activas.

#### Ejemplos

##### 1. VP1-VLP en un modelo de barrera hematoencefálica (BHE) *in vitro*

- 35 Este experimento *in vitro* muestra la capacidad de las VLP para cruzar la BHE en un sistema modelo que coincide con la organización y las propiedades de la BHE humana. En el sistema modelo, se usaron células endoteliales cerebrales primarias porcinas (PBCEC) que son capaces de formar la barrera hematoencefálica *in vitro* (Angelow S, Zeni P y Galla HJ "Usefulness and limitation of primary cultured porcine choroid plexus epithelial cells as an *in vitro* model to study drug transport at the blood-CSF barrier", *Adv Drug Delivery* 2004; 56(12): 1859-73).

- 40 La preparación y cultivo de PBCEC se llevó a cabo como se describe por Rempeet al., BBRC, 2011: Transport of Poly-(n-butylcyano-acrylate) nanoparticles across the blood-brain-barrier *in vitro* and their influence on barrier integrity.

Se exploró el efecto de las VLP que contienen carga sobre las PBCEC en el sistema de filtro Transwell con la ayuda de la medición de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) (Rempe et al., 2011). Para establecer una prueba cuantitativa de la administración, se usó ADN del plásmido como carga. La integridad de la barrera hematoencefálica no se vio afectada por VP1-VLP bajo ninguna circunstancia y concentración.

- 45 Para verificar el transporte de carga a través de la barrera hematoencefálica *in vitro*, el ADN del plásmido se empaquetó en las VLP como se describe en Goldmann et al. 1999 (*Journal of Virology: Molecular cloning and expression of major structural protein VP1 of the human polyoma virus: formation of virus like particles useful for immunological and therapeutic studies and measured quantitatively by specific qPCR*). Las copias del ADN del plásmido se cuantificaron en los lados apical y basolateral en el modelo de BHE *in vitro*. El lado apical es donde se agregaron las VLP (el lumen del vaso sanguíneo *in vivo*), el lado basolateral se refiere al cerebro. La prueba cuantitativa del ADN del plásmido en el lado basolateral representa el paso de las moléculas a través de las células endoteliales del cerebro, mediado por VLP, respectivamente, la administración de carga a través de la barrera hematoencefálica.

2. Administración del gen informador y expresión *in vivo*

Se planificaron experimentos de suministro de genes informadores para mostrar las capacidades de las VP1-VLP de JC para administrar las sustancias en las células y órganos en el organismo vivo. En este caso, la expresión del gen informador es uno de los mejores métodos para demostrar no solo la administración, sino también la funcionalidad de la sustancia suministrada (Hoffman, RM, 2005: THE MULTIPLE USES OF FLUORESCENT PROTEINS TO VISUALIZE CANCER IN VIVO. Nat. Rev. Cancer; 5(10):796-806).

Materiales

Se probaron las diferentes sondas de VP1-VLP con respecto a la capacidad para empaquetar y administrar el plásmido informador en células Cos7 (células de riñón de mono verde) *in vitro*, ya que se sabe que esta línea celular es traducible por VLP de JCV. Había 9 sondas de VP1-VLP precipitadas con sal y 15 sondas de VP1-VLP purificadas por cromatografía. Los experimentos de transducción *in vitro* se repitieron 5 veces. En estos experimentos, se probó la capacidad de suministrar señal de luminiscencia máxima con los sustratos de Luciferina para experimentos *in vivo*.

Las VP1-VLP precipitadas con sal se precipitaron durante la noche y se dializaron 24 horas frente al regulador estándar (NaCl 150 mM, Tris-HCl 10 mM, pH 7,5). El empaquetamiento del plásmido del gen informador se logró por disociación química y nueva asociación como se describe en Goldmann et al., 1999, Journal of Virology: Molecular cloning and expression of major structural protein VP1 of the human polyoma virus: formation of virus like particles useful for immunological and therapeutic studies.

El diseño experimental

Se realizó una inyección intravenosa de VLP en ratones BALB/c inmunocompetentes en la vena de la cola bajo anestesia con isofluorano.

Los animales se agruparon de la siguiente manera:

- 5 µg de VLP precipitaron con sal (4 animales)
- 50 µg de VLP precipitaron con sal (4 animales)
- 5 µg de VLP purificadas cromatográficamente (4 animales)
- Control de ADN (solo el plásmido del gen informador) (3 animales)
- Control de VLP (solo cápsides de VP1-VLP) (3 animales)

Se midió la bioluminiscencia los días 2, 4, 7, 14 y 22, 12 minutos después de la inyección intraperitoneal del sustrato de Luciferina. Los resultados se agruparon en cada grupo y se calcularon el resultado promedio y la desviación estándar. Los promedios se analizaron con ANOVA de dos vías con la prueba de Holm-Sidak como prueba después de eso.

Los resultados se muestran en las figs. 3 y 4

3. Eficacia de transducción de células Cos7 (células de riñón de mono verde africano) con la ayuda de las VP1-VLP de JC cargados con plásmidos de luciferasa y VP1-VLP de JC mezcladas con plásmidos de luciferasa

1. 18 horas antes de la transducción se pasaron las células Cos7 a una placa de 24 pozos.
2. Las VP1-VLP se disociaron con DTT y EGTA, se mezclaron con el plásmido de luciferasa y se dializaron frente a regulador de nueva asociación durante la noche a +4°C.
3. Al día siguiente, las VP1-VLP empaquetadas se sacaron de diálisis.
4. Las VP1-VLP mixtas con plásmido de luciferasa se prepararon de acuerdo con Krauzewicz (Gene Therapy (2000) 7, 1094-1102):
  - a. La proporción de VLP con respecto al plásmido de luciferasa fue de 30:1 (p/p)
  - b. Esta mezcla se incubó durante 15 minutos a TA
  - c. Las mezclas se diluyeron con medio celular DMEM y se pipetearon las células Cos7 en una placa de 24 pozos.
5. Las VP1-VLP empaquetadas con plásmido de luciferasa se pipetearon con las células Cos7; lo mismo se realizó con VP1-VLP mezcladas con plásmido de Luciferasa.
6. Después de 72 horas, las células se lisaron y la actividad de la luciferasa se midió por triplicado con la ayuda del

ensayo de luciferasa de Promega.

Los resultados de los experimentos de transducción independientes se muestran en la fig. 5

4. Detección inmunohistoquímica de luciferasa y proteína VP1 en el cerebro de ratón después de la aplicación intravenosa de VLP empaquetadas con un plásmido de luciferasa

5 Como se mostró anteriormente, las VP1-VLP de JC son capaces de administrar sustancias a las células y órganos en el organismo vivo como se demuestra mediante la detección del ADN del plásmido (por qPCR) o la actividad de luciferasa. Estos resultados experimentales están respaldados por la detección inmunohistoquímica de la proteína luciferasa y la proteína VP1 en las células cerebrales.

10 Se aislaron tejidos cerebrales de ratones con una inyección intravenosa de VLP en ratones BALB/c inmunocompetentes (tratamiento como se describió anteriormente), se fijaron en PFA y se incluyeron en parafina como se describe (J. Jankowski et al., *The Journal of comparative Neurology* 472: 87-99, 2004: "Engrailed-2 negatively regulates the onset of prenatal Purkinje Cell differentiation"). Se cortaron secciones delgadas de 7 a 10 µm y se montaron en portaobjetos Histobond plus. Las secciones se rehidrataron, la peroxidasa endógena se inactivó y las secciones se permeabilizaron. Se realizó una etapa de bloqueo en solución de albúmina de suero bovino al 3%.  
15 La proteína luciferasa o la proteína VP1, respectivamente, se detectaron con anticuerpos monoclonales. Para aumentar la intensidad de la señal, se utilizó el sistema fluorescente de amplificación TSA (TSA<sup>MR</sup> Plus Fluorescein System, Perkin Elmer).

20 Resultados: como se muestra en el panel derecho de la Figura 6B, el análisis inmunohistoquímico usando el anticuerpo anti-VP1 fue capaz de detectar la proteína VP1 en las células del SNC. La porción del cerebro muestra manchas dispersas de tamaño irregular, lo que es indicativo de una localización celular de VP1 dentro de las células cerebrales. De acuerdo con los resultados para la proteína VP1, también la tinción derivada de luciferasa de la porción de cerebro muestra manchas dispersas de tamaño irregular, lo que es indicativo de una localización celular de luciferasa dentro de las células cerebrales.

25 Discusión: La presencia celular de la luciferasa y la proteína VP1 en el cerebro representan un soporte adicional del concepto básico de la invención, porque demuestra que la VLP, y no solo la sustancia activa sola, cruzan la BHE y entran células del SNC.

5. El análisis de colocalización revela la presencia de proteína VP1 en oligodendrocitos

30 Con base en la detección celular descrita anteriormente de la proteína VP1 en el SNC, se realizó un experimento de localización con el fin de identificar las células objetivo respectivas. Para este propósito, la proteína VP1 detectada se localizó junto con el marcador Olig 2, que se localiza específicamente en los oligodendrocitos (B. Menn et al., "Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain", *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(30): 7907-7918).

35 Resultados: como se muestra en el panel inferior izquierdo de la Figura 8, usando el marcador Olig2 se pudieron detectar varias manchas irregulares en la porción del cerebro, que en todos los casos también se tiñeron con la tinción del núcleo DAPI (panel superior izquierdo de la Figura 8) y, por lo tanto, indicativo de oligodendrocitos. Cada uno de estos oligodendrocitos también es positivo para la proteína VP1 como se muestra en el panel inferior derecho de la Figura 8. Las células que son positivas para Olig2 y VP1 están marcadas con una flecha blanca. Por lo tanto, la proteína VP1 está localizada en oligodendrocitos del SNC, lo que es indicativo de una infección de estas células por las VLP aplicadas por vía intravenosa.

40 Discusión: La detección de la proteína VP1 en los oligodendrocitos cerebrales está en línea con el tropismo natural del virus JCV. Como resultado, las VLP reivindicadas de la invención son especialmente adecuadas para un tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con oligodendrocitos tales como la esclerosis múltiple.

6. El análisis de localización conjunta revela la presencia de proteína VP1 y luciferasa en las neuronas

45 En otro experimento de localización conjunta, la proteína VP1 detectada se localizó conjuntamente con el marcador NeuN, que se localiza específicamente en neuronas (H. Wolf et al., *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 1996 44 (10): 1167-1171: "NeuN: A useful neuronal marker for diagnostic histopathology").

50 Resultados: como se muestra en el panel inferior izquierdo de la Figura 9, usando el marcador NeuN se pudieron detectar varias manchas irregulares en la porción de cerebro, que en todos los casos también se tiñeron mediante la tinción del núcleo con DAPI (panel superior izquierdo de la Figura 9) y, por lo tanto, indicativo de neuronas. Cada una de estas neuronas también es positiva para la proteína VP1 como se muestra en el panel inferior derecho de la Figura 9. Las células que son positivas para NeuN y VP1 están marcadas con una flecha blanca. Por lo tanto, la proteína VP1 está localizada en las neuronas del SNC, lo que es indicativo de una infección de estas células por las VLP aplicadas por vía intravenosa. Se observó el mismo resultado, es decir, una localización conjunta con NeuN para la proteína luciferasa (datos no mostrados).

Discusión: La detección de la proteína VP1 en las neuronas cerebrales representa un hallazgo sorprendente ya que el tropismo natural del virus JCV está restringido a oligodendrocitos. Como resultado, las VLP reivindicadas de la invención son especialmente adecuadas para un tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con neuronas tales como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

5 7. El análisis de colocalización revela la presencia de proteína VP1 y luciferasa en células microgliales

Con base en la detección celular descrita anteriormente de la proteína VP1 en el SNC, se realizó un experimento de localización conjunta con el fin de identificar las células objetivo respectivas. Para este propósito, la proteína VP1 detectada se localizó conjuntamente con el marcador Iba1, que se localiza específicamente en células de microglia (D. Ito et al., Molecular brain research, 1998, 57 (1): 1-9: "Microglia-specific localization of a novel calcium binding protein, Iba1").

Resultados: como se muestra en el panel inferior izquierdo de la Figura 9, usando el marcador Iba1 se pudieron detectar varias manchas irregulares en la porción del cerebro, que en todos los casos también se tiñeron con la tinción del núcleo con DAPI (panel superior izquierdo de la Figura 10) y, por lo tanto, indicativo de células de microglia. Cada una de estas células microgliales también es positiva para la proteína VP1 como se muestra en el panel inferior derecho de la Figura 10. Las células que son positivas para Iba1 y VP1 están marcadas con una flecha blanca. Por lo tanto, la proteína VP1 está localizada en células de microglia del SNC, lo que es indicativo de una infección de estas células por las VLP aplicadas por vía intravenosa. Se observó el mismo resultado, es decir, una localización conjunta con Iba1 para la proteína luciferasa (datos no mostrados).

Discusión: La detección de la proteína VP1 en las células de microglia del cerebro representa un hallazgo sorprendente ya que el tropismo natural del virus JCV está restringido a oligodendrocitos. Como resultado, las VLP reivindicadas de la invención son especialmente adecuadas para un tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con células de microglia (activadas) tales como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

Leyenda:

Fig. 1A, B: Desarrollo de resistencia eléctrica transendotelial relativa (A y B) después de la adición de VP1-VLP en concentraciones entre  $5 \times 10^8$  y  $2 \times 10^{12}$  partículas por pozo ( $n = 3$ ).

Fig. 2: Pasaje del ADN cargado con VP1-VLP a través de la barrera hematoencefálica en el modelo *in vitro*, medido con qPCR con cebadores específicos. VLP añadidas - el número de las VLP añadidas en el lado apical en el modelo de BHE. Las VLP detectadas - número detectado del plásmido en los lados apical y basolateral en el modelo BHE ( $n = 3$ ).

Fig. 3: Señales bioluminiscentes en el cuerpo de los ratones después de la aplicación intravenosa: 5  $\mu$ g de VLP precipitadas con sal; 50  $\mu$ g de VLP precipitadas con sal; 5  $\mu$ g de VLP purificadas por cromatografía; control de ADN (el plásmido del gen informador solamente); control de VLP (solo cápsides de VP1-VLP). Como ejemplo, 1 ratón de cada grupo en el lado ventral y dorsal.

Fig. 4: Señales bioluminiscentes en cabezas de ratones después de la aplicación intravenosa: 5  $\mu$ g de VLP precipitadas con sal; 50  $\mu$ g de VLP precipitadas con sal; 5  $\mu$ g de VLP purificadas por cromatografía; control de ADN (el plásmido del gen reportero solamente). El promedio da como resultado los grupos menos el control de VLP (como señal de fondo).

Fig. 5A, B: Transducción de las células Cos7 con ayuda de las VP1-VLP, cargadas con ADN de plásmido de luciferasa. RLU - Unidades de luz relativa; 25  $\mu$ g de VLP empaquetadas - 25  $\mu$ g de VP1-VLP de JC empaquetadas con plásmido de luciferasa; se empaquetaron 50  $\mu$ g de VLP - 50  $\mu$ g de VP1-VLP de JC empaquetadas con plásmido de luciferasa; 50  $\mu$ g de VLP mezclada - 50  $\mu$ g de VP1-VLP de JC mezcladas con plásmido de luciferasa; control de ADN - Control de plásmido de luciferasa.

Fig. 6: Análisis inmunohistoquímico de las secciones cerebrales. La columna izquierda muestra la tinción con DAPI del núcleo celular, columna derecha las proteínas marcadas con fluorescencia: A- control negativo; B- Tinción fluorescente con FITC de la proteína VP1; C- Tinción fluorescente con FITC de la proteína luciferasa.

Fig. 7: Controles negativos para la localización conjunta de la proteína VP1 con el marcador Olig2 de oligodendrocito. El panel superior izquierdo muestra la tinción de los núcleos de la célula con el colorante DAPI. El panel superior derecho muestra la señal después de la detección de fluorescencia sin el uso del anticuerpo anti-VP1. El panel inferior izquierdo muestra la señal después de la detección de fluorescencia sin el uso del anticuerpo anti-Olig2. El panel inferior derecho representa las imágenes fusionadas de las dos manchas de control.

Fig. 8: Localización conjunta de la proteína VP1 con el marcador Olig2 de oligodendrocitos. El panel superior izquierdo muestra la tinción de los núcleos de la célula con el colorante DAPI. El panel superior derecho muestra la localización de la proteína VP1 (fluorescencia con FITC). El panel inferior izquierdo muestra la tinción con el anticuerpo anti-Olig2 (fluorescencia con TRITC). El panel inferior derecho representa las imágenes fusionadas de la

tinción para el marcador Olig2 y la proteína VP1. Las células que son positivas para VP1 y Olig2 están marcadas con una flecha.

5 Fig. 9: Localización conjunta de la proteína VP1 con el marcador neuronal NeuN. El panel superior izquierdo muestra la tinción de los núcleos de la célula con el colorante DAPI. El panel superior derecho muestra la localización de la proteína VP1 (fluorescencia con FITC). El panel inferior izquierdo muestra la tinción con el anticuerpo anti-NeuN (fluorescencia con TRITC). El panel inferior derecho representa las imágenes fusionadas de la tinción para el marcador NeuN y la proteína VP1. Las células que son positivas para VP1 y NeuN están marcadas con una flecha.

10 Fig. 10: Localización conjunta de la proteína VP1 con el marcador de microglia Iba1. El panel superior izquierdo muestra la tinción de los núcleos de la célula con el colorante DAPI. El panel superior derecho muestra la localización de la proteína VP1 (fluorescencia con FITC). El panel inferior izquierdo muestra la tinción con el anticuerpo anti-Iba1 (fluorescencia con TRITC). El panel inferior derecho representa las imágenes fusionadas de la tinción para el marcador Iba1 y la proteína VP1. Las células que son positivas para VP1 e Iba1 están marcadas con una flecha.

Listado de secuencias

15 <110> Life Science Inkubator Betriebs GmbH & Co. KG

<120> Un nuevo sistema de administración de un fármaco con base JCV-VLP para el tratamiento o diagnóstico de trastornos neurológicos

<130> 54 321 K

<160> 5

20 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 354

<212> PRT

<213> Papiloma virus de JC

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (1)..(354)

<223> proteína de la cápside VP1

<220>

30 <221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (10)..(10)

<223> Xaa es Pro o Arg

<400> 1

ES 2 661 389 T3

Met Ala Pro Thr Lys Arg Lys Gly Glu Xaa Lys Asp Pro Val Gln Val  
 1 5 10 15

Pro Lys Leu Leu Ile Arg Gly Gly Val Glu Val Leu Glu Val Lys Thr  
 20 25 30

Gly Val Asp Ser Ile Thr Glu Val Glu Cys Phe Leu Thr Pro Glu Met  
 35 40 45

Gly Asp Pro Asp Glu His Leu Arg Gly Phe Ser Lys Ser Ile Ser Ile  
 50 55 60

Ser Asp Thr Phe Glu Ser Asp Ser Pro Asn Arg Asp Met Leu Pro Cys  
 65 70 75 80

Tyr Ser Val Ala Arg Ile Pro Leu Pro Asn Leu Asn Glu Asp Leu Thr  
 85 90 95

Cys Gly Asn Ile Leu Met Trp Glu Ala Val Thr Leu Lys Thr Glu Val  
 100 105 110

Ile Gly Val Thr Ser Leu Met Asn Val His Ser Asn Gly Gln Ala Thr  
 115 120 125

His Asp Asn Gly Ala Gly Lys Pro Val Gln Gly Thr Ser Phe His Phe

ES 2 661 389 T3

130 135 140

Phe Ser Val Gly Gly Glu Ala Leu Glu Leu Gln Gly Val Val Phe Asn  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Lys Tyr Pro Asp Gly Thr Ile Phe Pro Lys Asn Ala Thr  
 165 170 175

Val Gln Ser Gln Val Met Asn Thr Glu His Lys Ala Tyr Leu Asp Lys  
 180 185 190

Asn Lys Ala Tyr Pro Val Glu Cys Trp Val Pro Asp Pro Thr Arg Asn  
 195 200 205

Glu Asn Thr Arg Tyr Phe Gly Thr Leu Thr Gly Gly Glu Asn Val Pro  
 210 215 220

Pro Val Leu His Ile Thr Asn Thr Ala Thr Thr Val Leu Leu Asp Glu  
 225 230 235 240

Phe Gly Val Gly Pro Leu Cys Lys Gly Asp Asn Leu Tyr Leu Ser Ala  
 245 250 255

Val Asp Val Cys Gly Met Phe Thr Asn Arg Ser Gly Ser Gln Gln Trp  
 260 265 270

Arg Gly Leu Ser Arg Tyr Phe Lys Val Gln Leu Arg Lys Arg Arg Val  
 275 280 285

Lys Asn Pro Tyr Pro Ile Ser Phe Leu Leu Thr Asp Leu Ile Asn Arg  
 290 295 300

Arg Thr Pro Arg Val Asp Gly Gln Pro Met Tyr Gly Met Asp Ala Gln  
 305 310 315 320

Val Glu Glu Val Arg Val Phe Glu Gly Thr Glu Glu Leu Pro Gly Asp  
 325 330 335

Pro Asp Met Met Arg Tyr Val Asp Lys Tyr Gly Gln Leu Gln Thr Lys  
 340 345 350

Met Leu

<210> 2  
 <211> 1065  
 <212> ADN

5 <213> Virus JC

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA NUEVA  
 <222> (1)..(1065)

ES 2 661 389 T3

<223> proteína de la cápside VP1

<400> 2

```

atggctccca ccaagcgcaa gggcgagcsc aaggaycccg tgcaagtgcc caagctgctg      60
atccgtggtg gtgtcgaggt gctggaagtc aagaccggcg tggactccat taccgaggtg      120
gagtgcttcc tcacccccga gatgggtgac cctgacgagc acctgagggg cttctccaag      180
tccatctcca tctccgacac ctctgagtcc gactccccca accgtgacat gctgccctgc      240
tactccgtgg ctctgatccc cctgcccAAC ctgaacgagg acctgacttg cggcaacatc      300
ctgatgtggg aggctgtgac cctcaagacc gaggtcatcg gcgtgacttc cctgatgaac      360
gtgcaactcca acggccaggc taccacgac aacgggtgctg gcaagcccgt gcagggaacc      420
tccttccact tcttctccgt ggggtggcag gctctggaac tccagggcgt ggtgttcaac      480
taccgtacca agtaccocga cggcaccatc ttcccAaga acgctactgt gcagtccaa      540
gtgatgaaca ccgagcacia ggcttacctg gacaagaaca aggctacc cgtggagtgc      600
tgggtgcccg accccaccocg taacgagaac acccgttact tcggcaccct gaccggtgga      660
gagaacgtgc cccocgtgct gcacatcacc aacaccgcta ccaccgtgct gctggacgag      720
ttcgggtgctg gtcccctgtg caaggcgac aacctgtacc tgtccgctgt ggacgtgtgc      780
ggcatgttca ccaaccgttc cggttcccag cagtggcgtg gcctgtcccg ctacttcaag      840
gtgcagctgc gcaagcgtcg tgtgaagaac ccctacccta tctccttcc gctgaccgac      900
ctgatcaacc gtcgtacccc tcgtgtggac ggccagccca tgtacggcat ggacgctcag      960
gtggaagagg tccgcgtggt cgagggcacc gaggaattgc ccggcgacc cgcacatgatg     1020
cgttacgtgg acaagtacgg ccagctccag accaagatgc tgtaa                          1065

```

<210> 3

5 <211> 344

<212> PRT

<213> Virus JC

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

10 <222> (1)..(344)

<223> proteína de la cápside VP2

<400> 3

```

Met Gly Ala Ala Leu Ala Leu Leu Gly Asp Leu Val Ala Thr Val Ser
1           5           10           15
Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Phe Ser Val Ala Glu Ile Ala Ala Gly
                20           25           30

```

ES 2 661 389 T3

Glu Ala Ala Ala Thr Ile Glu Val Glu Ile Ala Ser Leu Ala Thr Val  
                   35                                  40                                  45

Glu Gly Ile Thr Ser Thr Ser Glu Ala Ile Ala Ala Ile Gly Leu Thr  
   50  55                                  60

Pro Glu Thr Tyr Ala Val Ile Thr Gly Ala Pro Gly Ala Val Ala Gly  
   65                                  70                                  75                                  80

Phe Ala Ala Leu Val Gln Thr Val Thr Gly Gly Ser Ala Ile Ala Gln  
                   85                                  90                                  95

Leu Gly Tyr Arg Phe Phe Ala Asp Trp Asp His Lys Val Ser Thr Val  
                   100                                  105                                  110

Gly Leu Phe Gln Gln Pro Ala Met Ala Leu Gln Leu Phe Asn Pro Glu  
                   115                                  120                                  125

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Phe Pro Gly Val Asn Ala Phe Val Asn Asn  
   130                                  135                                  140

Ile His Tyr Leu Asp Pro Arg His Trp Gly Pro Ser Leu Phe Ser Thr  
   145                                  150                                  155                                  160

Ile Ser Gln Ala Phe Trp Asn Leu Val Arg Asp Asp Leu Pro Ser Leu  
                   165                                  170                                  175

Thr Ser Gln Glu Ile Gln Arg Arg Thr Gln Lys Leu Phe Val Glu Thr  
                   180                                  185                                  190

Leu Ala Arg Phe Leu Glu Glu Thr Thr Trp Ala Ile Val Asn Ser Pro  
                   195                                  200                                  205

Val Asn Leu Tyr Asn Tyr Ile Ser Asp Tyr Tyr Ser Arg Leu Ser Pro  
   210                                  215                                  220

Val Arg Pro Ser Met Val Arg Gln Val Ala Gln Arg Glu Gly Thr Tyr  
   225                                  230                                  235                                  240

Ile Ser Phe Gly His Ser Tyr Thr Gln Ser Ile Asp Asn Ala Asp Ser  
                   245                                  250                                  255

Ile Gln Glu Val Thr Gln Arg Leu Asp Leu Lys Asn Pro Asn Val Gln  
                   260                                  265                                  270

Ser Gly Glu Phe Ile Glu Lys Ser Phe Ala Pro Gly Gly Ala Asn Gln  
                   275                                  280                                  285

ES 2 661 389 T3

Arg Ser Ala Pro Gln Trp Met Leu Pro Leu Leu Leu Gly Leu Tyr Gly  
 290 295 300

Thr Val Thr Pro Ala Leu Glu Ala Tyr Glu Asp Gly Pro Asn Lys Lys  
 305 310 315 320

Lys Arg Arg Lys Glu Gly Pro Arg Ala Ser Ser Lys Thr Ser Tyr Lys  
 325 330 335

Arg Arg Ser Arg Ser Ser Arg Ser  
 340

<210> 4

<211> 1032

<212> ADN

5 <213> Virus JC

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (1)..(1032)

<223> proteína de la cápside VP2

10 <400> 4

```

atgggtgccg cacttgcaact tttgggggac ctagtgtgcta ctgtttctga ggctgctgct    60
gccacaggat tttcagtagc tgaaattgct gctggagagg ctgctgctac tatagaagtt    120
gaaattgcat cccttgctac tgtagagggg attacaagta cctctgaggc tatagctgca    180
ataggcetta ctctgaaac atatgctgta attactggag ctccgggggc tgtagctggg    240
tttgctgcat tggttcaaac tgtaactggt ggtagtgcta ttgctcagtt gggatataga    300
ttttttgctg actgggatca taaagtttca acagttgggc tttttcagca gccagctatg    360
gctttacagt tatttaatcc agaagactac tatgatattt tatttctctgg agtgaatgcc    420
tttgtaaca atattcacta tttagatcct agacattggg gcccttcttt gttctccaca    480
atctcccagg ctttttgtaa tcttgtaga gatgatttgc catctttaac atctcaggaa    540
attcaaagaa gaacccaaaa actatttggt gaaactttag caaggttttt ggaagaaact    600
acttgggcaa tagttaattc accagttaac ttatataatt atatttcaga ctattattct    660
agattgtctc cagtaggacc ctctatggtg aggcaggttg cccaaggga gggaacctat    720
atttcctttg gccactcata cacccaaagt atagataatg cagacagcat tcaagaagtt    780
acccaaaggc tagatttaaa aaacccaaat gtgcaatctg gtgaatttat agagaaaagt    840
tttgcaccag gaggtgcaaa tcaaagatct gtcctcaat ggatgttgcc tttactttta    900
gggtgtacg ggactgtaac acctgctctt gaagcatatg aagatggccc caacaaaaag    960
aaaaggagaa aggaaggacc ccgtgcaagt tccaaaactt cttataagag gaggagtaga   1020
agttctagaa gt                                           1032
    
```

<210> 5

<211> 8

# ES 2 661 389 T3

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> señal de localización nuclear

5 <400> 5

Cys Pro Gly Ala Ala Pro Lys Lys  
1 5

## REIVINDICACIONES

1. VLP derivada de un poliomavirus humano que comprende un fármaco para uso en un método de tratamiento por terapia o método de diagnóstico *in vivo* de un trastorno neurológico del sistema nervioso central, en el que el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en apoplejía, adicción al alcohol, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, dolor por cáncer, isquemia cerebral, distonía cervical, corea asociada a la enfermedad de Huntington, dolor crónico, dolor crónico severo, trastorno cognitivo, mioclonos cortical, depresión, dolor neuropático diabético, labilidad emocional, epilepsia, somnolencia excesiva asociada con narcolepsia, síndrome X frágil, ataxia de Friedreich, insomnio, síndrome de Lennox Gastaut, trastornos depresivos y de ansiedad mayores, episodios maníacos asociados con trastorno bipolar, deterioro de la memoria, migraña, deterioro cognitivo leve, dolor moderado a severo, enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis múltiple, dolor musculoesquelético, narcolepsia, dolor neuropático, dependencia de la nicotina, trastorno obsesivo compulsivo, dolor por osteoartritis, dolor, enfermedad de Parkinson, babeo pediátrico, dolor postoperatorio, trastorno disfórico premenstrual, psicosis, convulsiones parciales complejas refractarias, esquizofrenia, convulsiones, trastorno del sueño, dejar de fumar, espasticidad, lesión de la espina dorsal, polineuropatía amiloide familiar transtirretina, lesión cerebral traumática, vértigo, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelosa tipo I, trastornos extrapiramidales y del movimiento, ataque isquémico transitorio (TIA), leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), demencia, como enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica y demencia con cuerpos de Lewy.
2. VLP para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha VLP se deriva de JCV.
3. VLP para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer.
4. VLP para su uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.
5. VLP para su uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el trastorno neurológico es esclerosis múltiple.
6. VLP para uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha VLP entra en dicha célula del SNC junto con el fármaco encapsulado por la VLP.
7. VLP para uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP que comprende el fármaco cruza la barrera hematoencefálica fisiológicamente intacta.
8. VLP para su uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP está compuesta por proteínas VP1 del virus JC.
9. VLP para uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP se administra por una ruta que permite un efecto sistémico del fármaco.
10. VLP para uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP se administra por vía oral, parenteral o intravenosa.
11. VLP para su uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP se administra por vía intravenosa.
12. VLP para su uso de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la VLP comprende VP1 y/o VP2, en la que la VP1 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% idéntica a la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 sobre toda su longitud y/o en la que la VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% idéntica a la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 sobre toda su longitud.
13. VLP para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un compuesto activo del SNC, un agente detectable tal como un radionucleido, una proteína, un péptido y un ácido nucleico, en particular seleccionado del grupo que consiste en ácidos nucleicos que codifican una proteína deseada tal como ARNm, ADNc, un plásmido o vector; ácidos nucleicos inhibidores tales como ARNip o miARN; y ácidos nucleicos que tienen actividad catalítica tal como una ribozima.
14. VLP para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos monoclonales, fármacos antipsicóticos, analgésicos, trombolíticos, antidepresivos, inmunomoduladores, inmunosupresores, inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas o moduladores del receptor de glutamato, tal como antagonistas del receptor de NMDA, psicoestimulantes, fármacos contra la demencia, fármacos ansiolíticos, fármacos nootrópicos, potenciadores metabólicos, moduladores metabólicos, fármacos neuroprotectores y anticonvulsivos.

5 15. Composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento por terapia o método de diagnóstico *in vivo* de  
un trastorno neurológico del sistema nervioso central, en el que la composición farmacéutica comprende una VLP de  
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que al menos 1%, preferiblemente al menos 15%,  
más preferiblemente al menos 50%, en particular preferiblemente al menos 95% de la cantidad total de sustancia  
farmacológica (carga) está completamente encapsulada en la corteza de la VLP y en la que el trastorno neurológico  
se selecciona del grupo que consiste en apoplejía, adicción al alcohol, enfermedad de Alzheimer, ansiedad,  
10 trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, dolor por cáncer, isquemia cerebral, distonía  
cervical, corea asociada con enfermedad de Huntington, dolor crónico, dolor crónico severo, trastorno cognitivo,  
mioclonos cortical, depresión, dolor neuropático diabético, labilidad emocional, epilepsia, somnolencia excesiva  
asociada con la narcolepsia, síndrome X frágil, ataxia de Friedreich, insomnio, síndrome de Lennox Gastaut,  
15 trastornos depresivo mayor y de ansiedad, episodios maníacos asociados con trastorno bipolar, deterioro de la  
memoria, migraña, deterioro cognitivo leve, dolor moderado a severo, enfermedad de neurona motora, esclerosis  
múltiple, dolor musculoesquelético, narcolepsia, dolor neuropático, dependencia de la nicotina, trastorno obsesivo  
compulsivo, dolor de la osteoartritis, dolor, enfermedad de Parkinson, babeo pediátrico, dolor postoperatorio,  
20 trastorno disfórico premenstrual, psicosis, convulsiones parciales complejas refractarias, esquizofrenia, convulsiones,  
trastorno del sueño, dejar de fumar, espasticidad, lesión de la médula espinal, polineuropatía amiloide familiar  
transtirretina, lesión cerebral traumática, vértigo, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelosa tipo I,  
trastornos extrapiramidal y del movimiento, ataque isquémico transitorio (TIA), leucoencefalopatía multifocal  
progresiva (PML), demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal,  
demencia semántica y demencia con cuerpos de Lewy.

16. Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que las VLP están no  
agregadas.

Fig. 1A

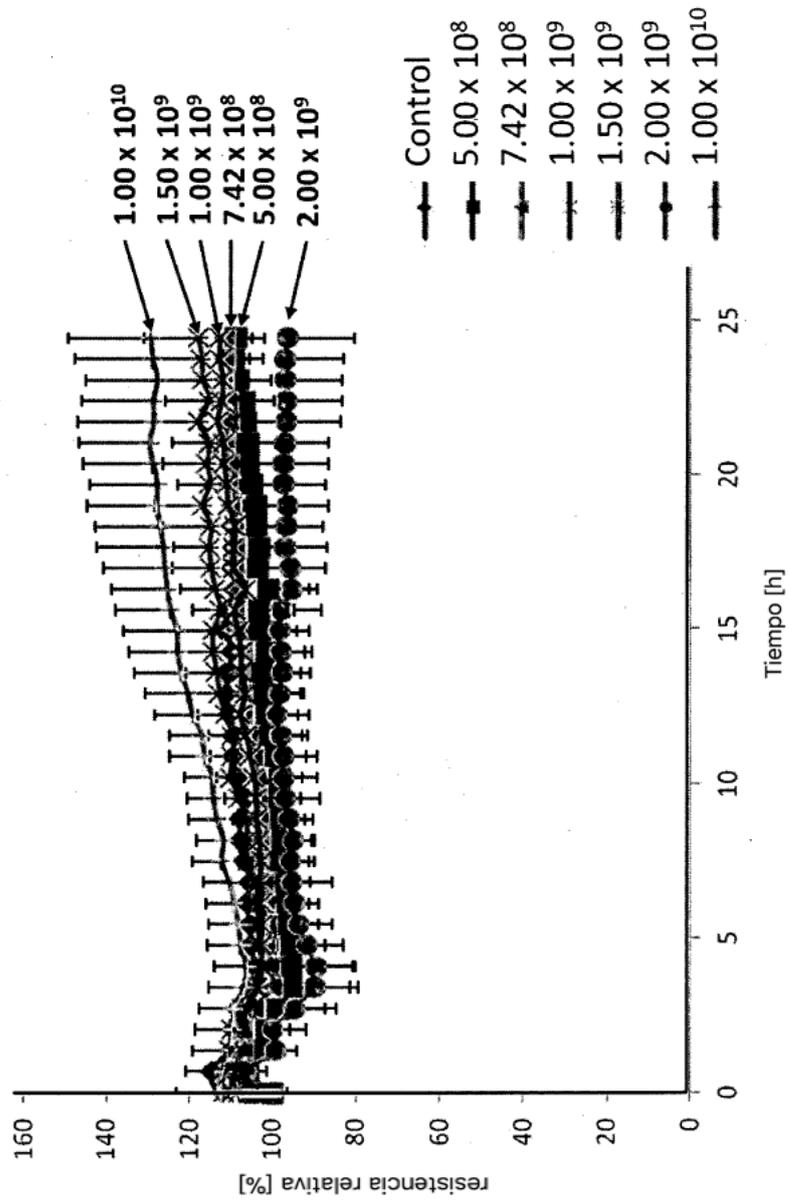


Fig. 1 B

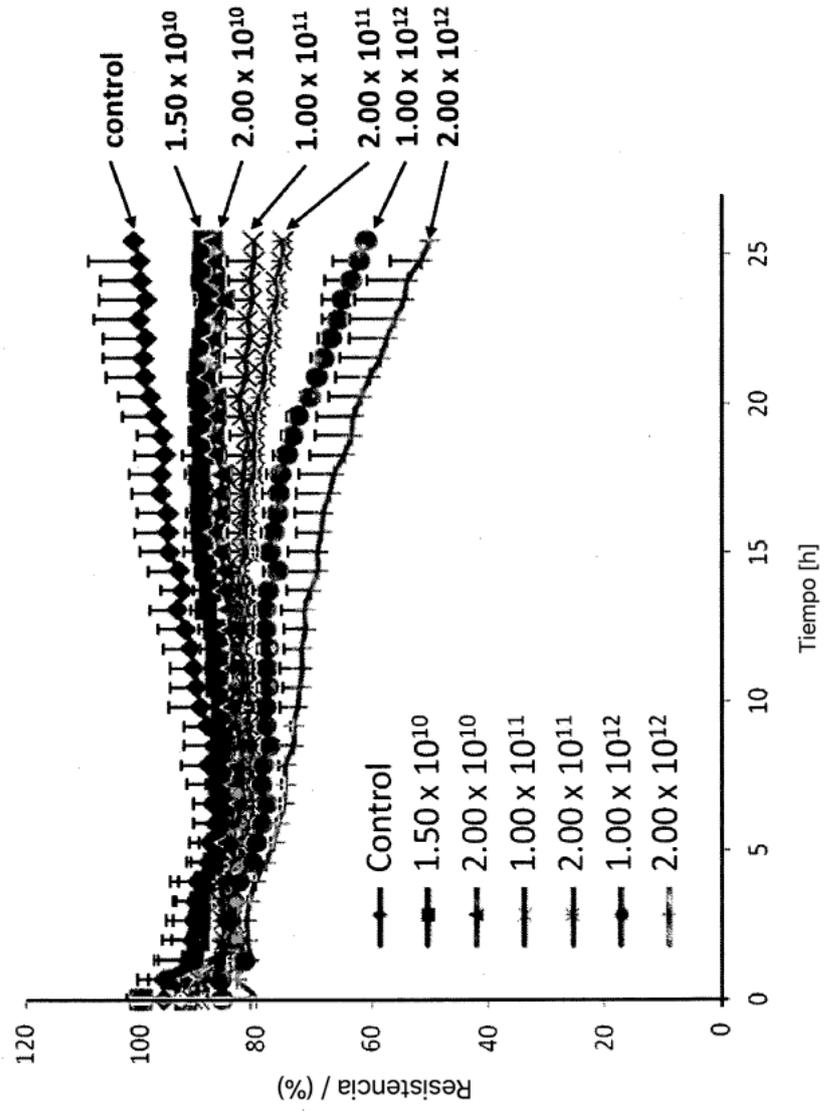


Fig. 2

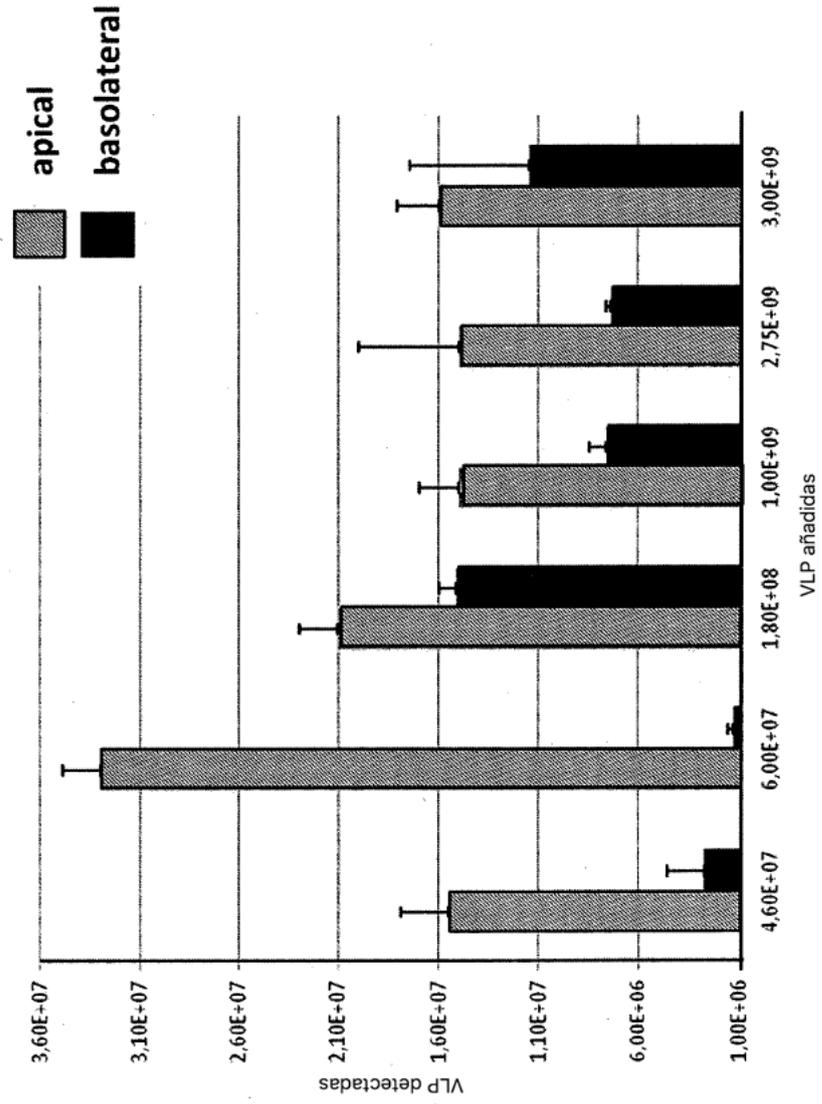


Fig. 3

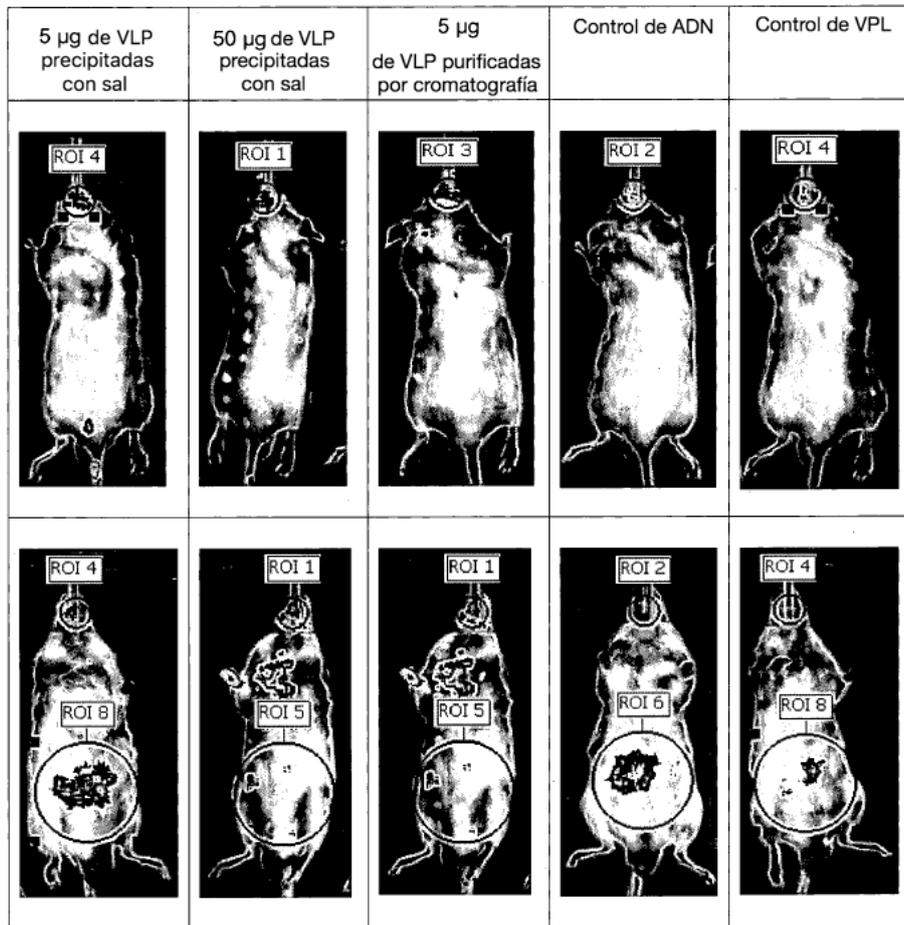


Fig. 4

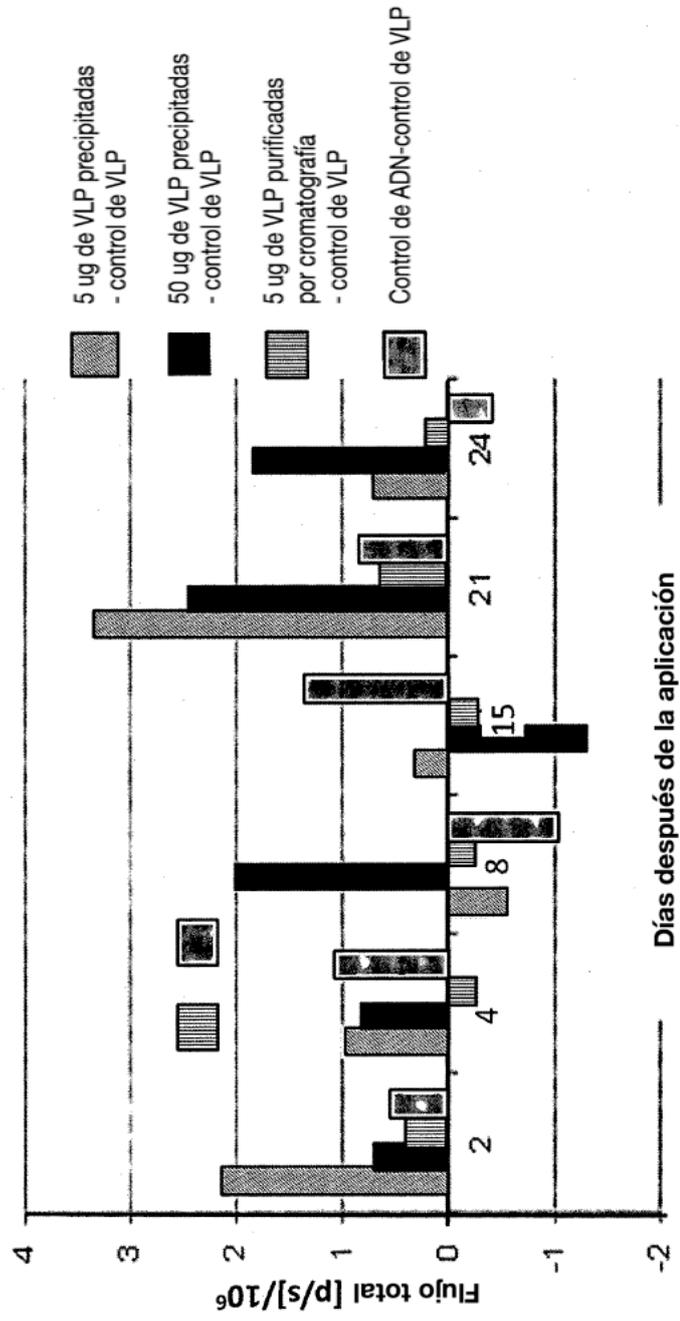


Fig. 5A

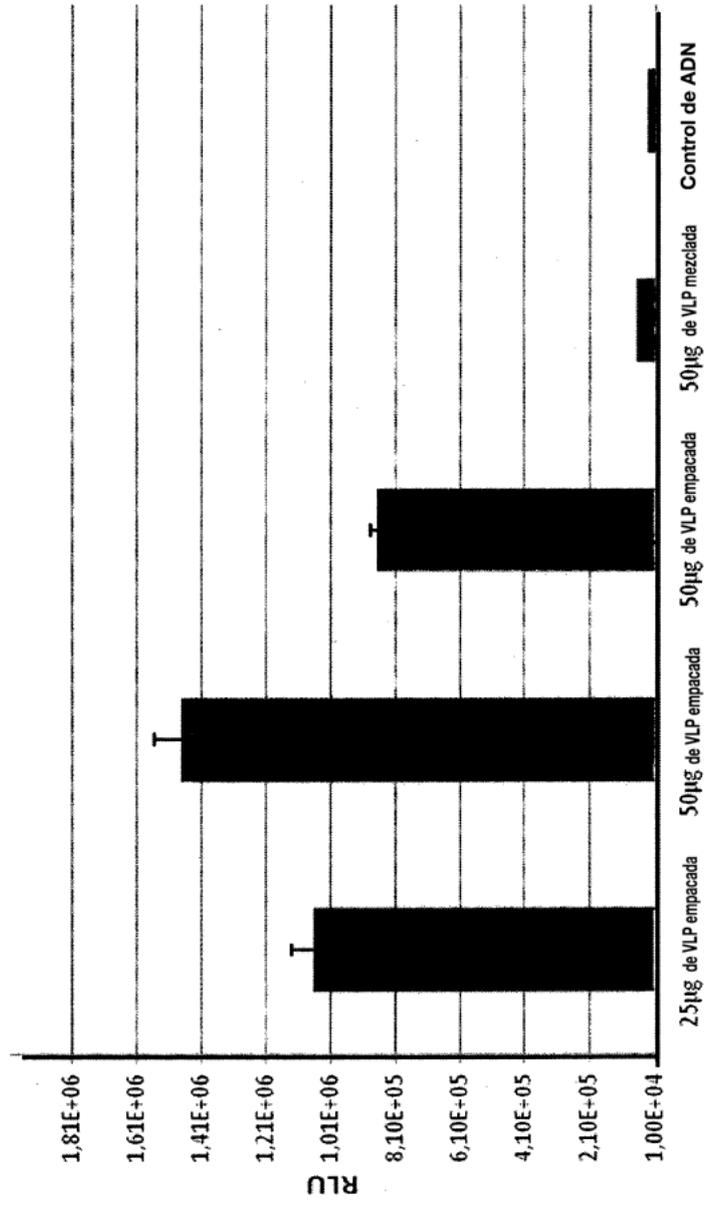


Fig. 5B

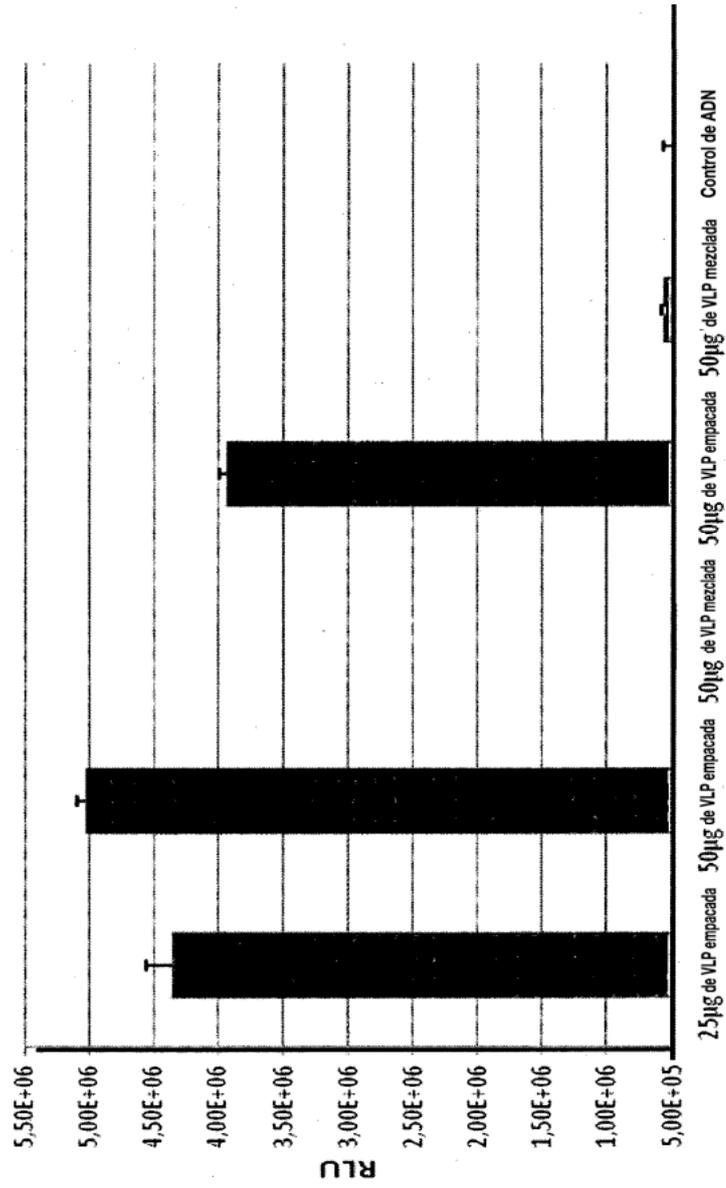
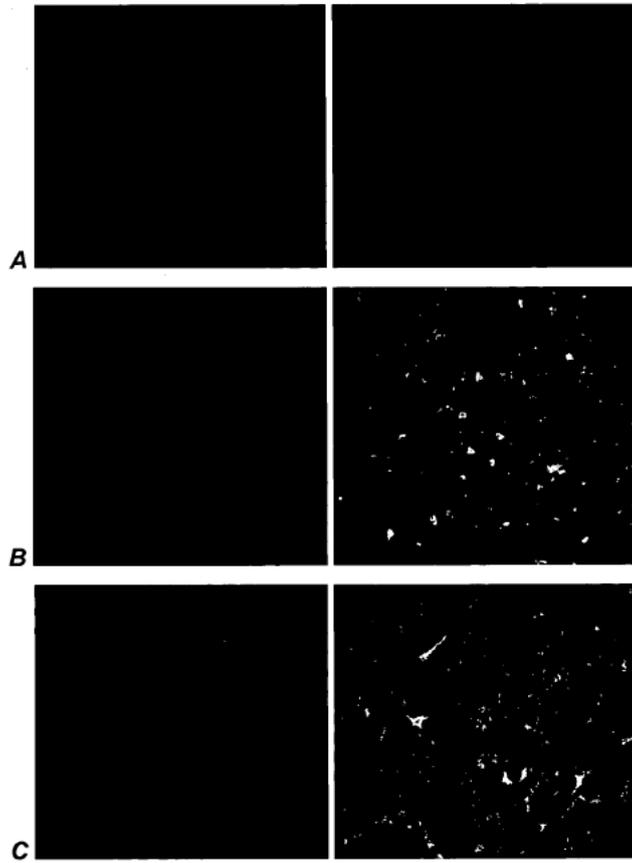


Fig. 6



**Fig. 7**

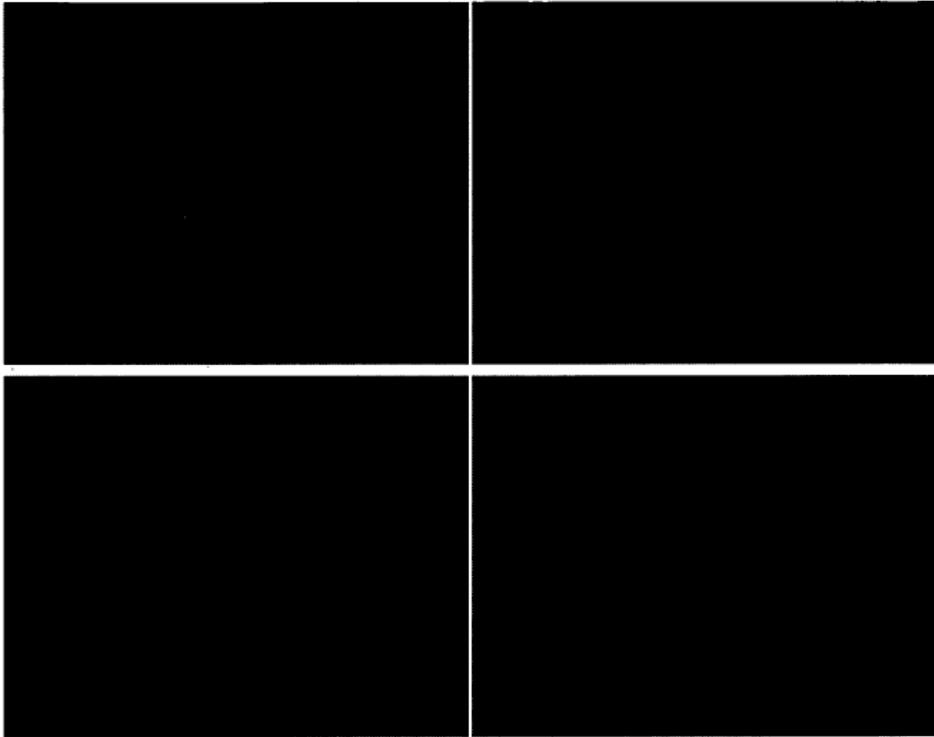
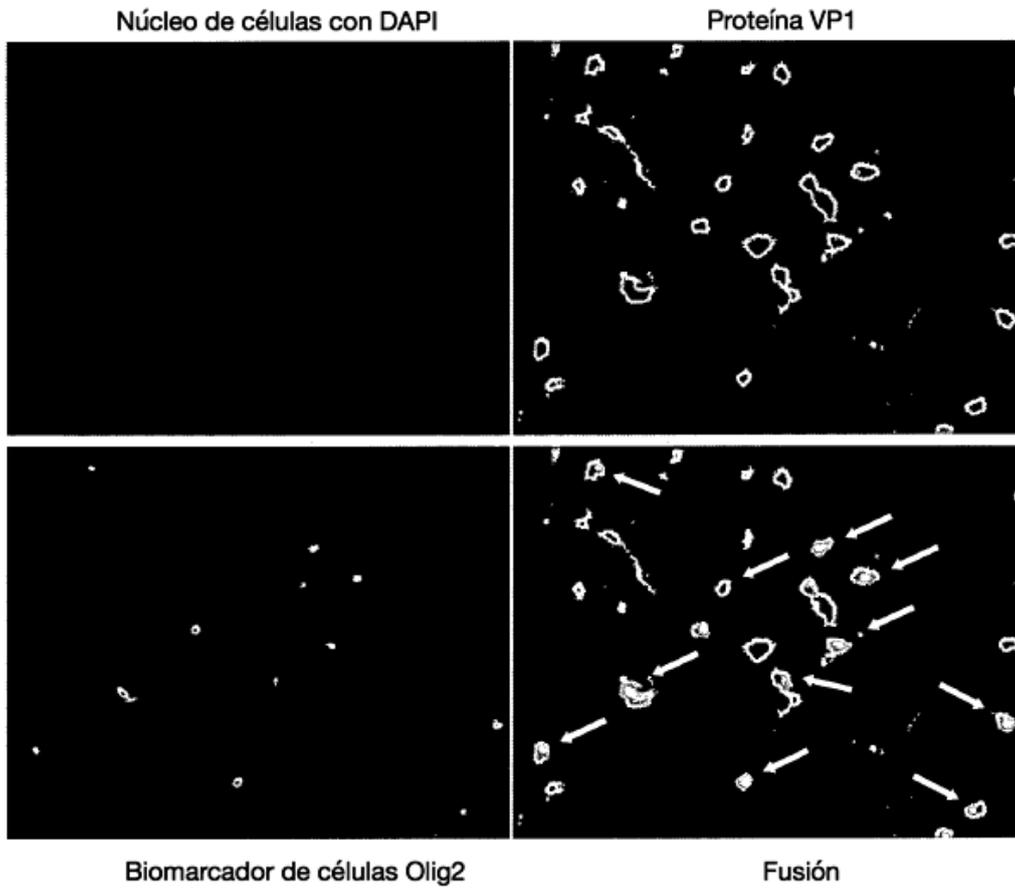


Fig. 8



**Fig. 9**

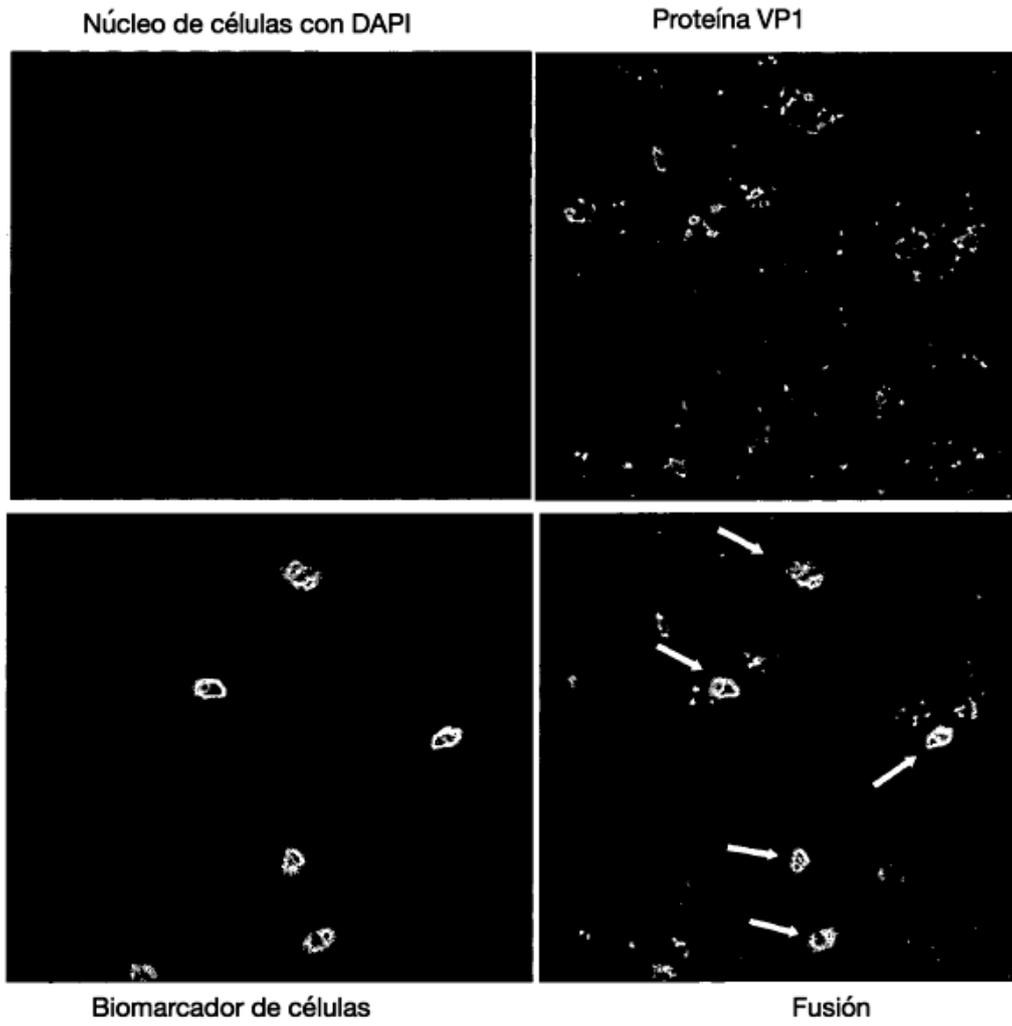


Fig. 10

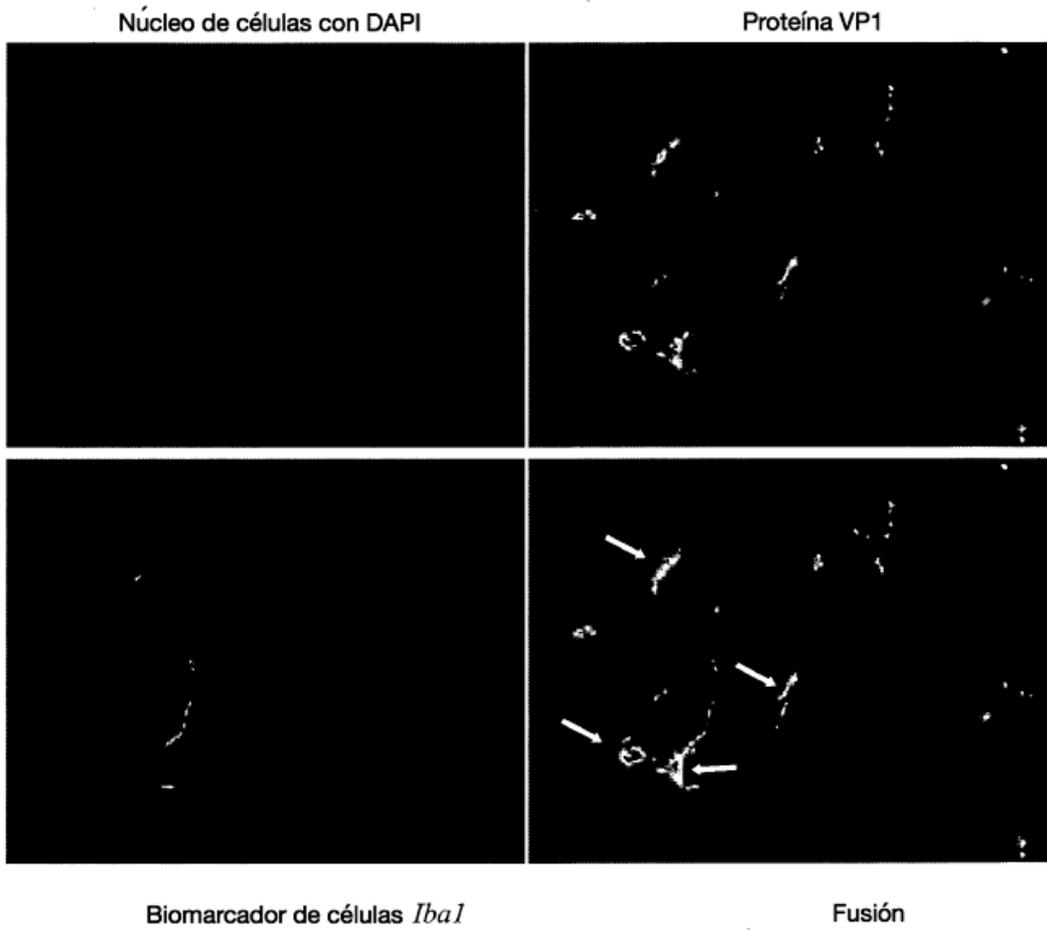


Fig. 11

