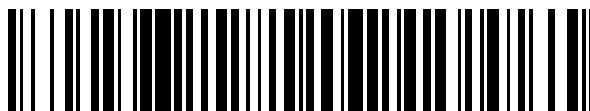


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 123**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2016** **E 16166502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 3085383**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende eritropoyetina y ceftriaxona y un uso de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demencia liada a la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

22.04.2015 TW 104112897

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

27.05.2019

73 Titular/es:

**CHUNG SHAN MEDICAL UNIVERSITY (50.0%)
No. 110, Sec. 1 Jianguo N. Road South District
Taichung City, TW y
BRAINX PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HO, YING-JUI y
CHEN, JIAN-HORNG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 714 123 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

Una composición farmacéutica que comprende eritropoyetina y ceftriaxona y un uso de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demencia liada a la enfermedad de Parkinson

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención.

[0001] La presente invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende eritropoyetina y ceftriaxona, y un uso de la composición farmacéutica, más particularmente, a un uso de la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demencia de la enfermedad de Parkinson.

2. Descripción de la técnica relacionada.

[0002] La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa común con síntomas motores tales como temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Además, alrededor del 25-50% de los pacientes con EP pueden desarrollar trastornos cognitivos en la atención, la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo, la función ejecutiva, la capacidad de reconocimiento, la capacidad de construcción, la función visuoespacial y la fluidez verbal, lo que además conduce a la demencia (es decir, demencia de la enfermedad de Parkinson, DEP). Es decir, los pacientes con DEP muestran síndromes que incluyen los síntomas motores antes mencionados y los trastornos cognitivos.

[0003] Un fármaco de Levodopa convencional (L-Dopa) comúnmente utilizado clínicamente para mejorar los síntomas motores de los pacientes DEP tiene un efecto terapéutico limitado en los deterioros cognitivos. Además, otro medicamento convencional, la rivastigmina (marca Exelon®), que trata los trastornos cognitivos, puede causar la privación de los síntomas motores.

[0004] Genc et al. (Neurosci. Lett. 2002 Mar 15; 321 (1-2): 73-6) revela que en la enfermedad de Parkinson, los modelos de ratones con eritropoyetina aumentan la producción y la actividad de la glutatión peroxidasa en los astrocitos de la sustancia negra, lo que aumenta la función antioxidante de los astrocitos. De Dhanushkodi et al. (Genes Brain Behav. 2013 Mar; 12 (2): 224-33) se sabe, además, que la eritropoyetina no eritropoyética generada por rAAV administrada de forma sistémica puede proteger contra el parkinsonismo inducido por MPTP mediante una combinación de neuroprotección y aumento de la brotación axonal. Además, la ceftriaxona con una estructura química mostrada en la FIG. 1 es un medicamento para el tratamiento de la DEP, que se describe en la Patente de Taiwán N° 201345529. La ceftriaxona es un antibiótico que pertenece a la cefalosporina de tercera generación y tiene una actividad de amplio espectro contra las bacterias grampositivas y las bacterias gramnegativas. La administración de ceftriaxona puede tratar los síntomas motores cardinales y los trastornos cognitivos.

Por ejemplo, la solicitud de EE.UU. US 2013/0296294 A1 describe el uso de ceftriaxona en una dosis diaria que varía de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 35 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto humano para tratar la demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP). Ho et al. (Behav. Brain Res. 2014, 15 de julio; 268: 177-84) describe que el tratamiento con ceftriaxona a dosis de 100 y 200 mg/kg/día inhibe la neurodegeneración en el hipocampo y el sistema dopaminérgico nigrostriatal y mejora la función cognitiva en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson inducido por MPD. Sin embargo, la administración de ceftriaxona en dosis altas puede producir fácilmente efectos secundarios.

[0005] A la luz de esto, es necesario proporcionar una nueva composición farmacéutica que es muy eficaz para el tratamiento de DEP con el fin de reducir los efectos secundarios.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0006] Por lo tanto, el objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de la DEP.

[0007] Una realización de la invención describe una composición farmacéutica para el tratamiento de DEP, que incluye la eritropoyetina y la ceftriaxona.

[0008] Otra realización de la invención da a conocer un uso de la composición farmacéutica que incluye la eritropoyetina y ceftriaxona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de DEP. La eritropoyetina y la ceftriaxona deben administrarse conjuntamente a un sujeto que la necesite para reducir, aliviar, mejorar, o controlar los síndromes de DEP.

[0009] En una forma preferida mostrada, la eritropoyetina y ceftriaxona se administran simultáneamente al sujeto en necesidad de las mismas, eritropoyetina y ceftriaxona son para administración secuencial al sujeto en necesidad de las mismas, ceftriaxona y la eritropoyetina son para administración secuencial al sujeto en la necesidad de la mismas, la eritropoyetina y la ceftriaxona deben administrarse por separado al sujeto que las necesite, o la

ceftriaxona y la eritropoyetina deben administrarse por separado al sujeto que las necesite.

[0010] En una forma preferida mostrada, la eritropoyetina es para ser administrada al sujeto en necesidad de la misma, seguido de ceftriaxona administrada al sujeto en necesidad de la misma después de 30 minutos.

[0011] En una forma preferida mostrada, la eritropoyetina es para ser administrada al sujeto en necesidad de la misma con una dosis de 16,2 a 40,5 IU/kg/día, mientras que la ceftriaxona es para ser administrada al sujeto en necesidad de la misma con una dosificación de 0,81-32,4 mg/kg/día.

[0012] En una forma preferida mostrada, la eritropoyetina es para ser administrada al sujeto en necesidad de la misma mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración transdérmica, administración sublingual o administración de hebulización. La ceftriaxona debe administrarse al sujeto que la necesite mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración transdérmica, administración sublingual o administración de hebulización.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] La presente invención se comprenderá más completamente a partir de la descripción detallada dada a continuación y de los dibujos adjuntos que se dan sólo a modo de ilustración, y por lo tanto no son limitativos de la presente invención, y donde:

FIG. 1 representa un diagrama que ilustra la estructura química de la ceftriaxona.

FIG. 2a representa un diagrama esquemático que ilustra la ejecución de detección de tendencia en el camino (B).

FIG. 2b representa un diagrama esquemático que ilustra la ejecución forzada en el camino (B).

FIG. 2c representa un diagrama esquemático que ilustra la ejecución de la elección en el camino (B).

FIG. 3 representa un gráfico de barras que ilustra el porcentaje de respuesta correcta en el ensayo (B).

FIG. 4a representa un diagrama esquemático que ilustra el cuadro abierto utilizado para la sesión de exposición en el ensayo (C).

FIG. 4b representa un diagrama esquemático que ilustra el cuadro abierto utilizado para la sesión de prueba en el ensayo (C).

FIG. 5 muestra un gráfico de barras que ilustra el porcentaje de tiempo que explora un objeto en el ensayo (C).

FIG. 6 representa un gráfico de barras que ilustra la densidad de la neurona dopaminérgica (DAergic) en el ensayo (D).

FIG. 7 representa una barra de caracteres que ilustra la concentración del área de CA1 hipocámpal ocupada por neuronas piramidales en el ensayo (D).

[0014] En las diversas figuras de los dibujos, los mismos números designan las mismas partes o partes similares. Además, cuando los términos "primero", "segundo", "tercero", "cuarto", "interior", "exterior", "arriba", "abajo" y términos similares se utilicen a continuación, se debe entender que estos términos se refieren solo a la estructura que se muestra en los dibujos como le parecería a una persona que los vea, y se utilizan solo para facilitar la descripción de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica que controla la eritropoyesis. La eritropoyetina se produce principalmente por células perisinusoidales hepáticas en el período fetal y perinatal, y se produce principalmente por fibroblastos intersticiales renales durante la edad adulta. En la presente invención, la administración de eritropoyetina al sujeto que la necesita incluye, pero no se limita a la administración de una eritropoyetina recombinante sintetizada por una técnica de biología molecular al sujeto que la necesita, así como la inducción de eritropoyetina endógena del sujeto en necesidad de los mismos *en vivo*. Como ejemplo, el sujeto que lo necesita puede permanecer en un entorno deficiente de oxígeno, y la expresión de eritropoyetina endógena aumenta debido al entorno deficiente de oxígeno, que puede ser apreciado por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

[0016] En la invención presente, la eritropoyetina y ceftriaxona pueden ser co-administradas al sujeto en necesidad de las mismas, permitiendo que se solapen entre sí los efectos farmacológicos de la eritropoyetina y ceftriaxona, reduciendo, aliviando, mejorando, o controlando de este modo los síndromes DEP del sujeto que las necesite. Específicamente, la administración conjunta de eritropoyetina y ceftriaxona incluye las siguientes formas. En la primera forma, la eritropoyetina y la ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente al sujeto que las necesite, lo que significa la administración de eritropoyetina y ceftriaxona al sujeto que las necesita al mismo tiempo. En la segunda forma, la eritropoyetina y la ceftriaxona pueden administrarse secuencialmente al sujeto que las necesite, lo que significa que después de administrar eritropoyetina al sujeto que la necesita, administrando ceftriaxona al sujeto que la necesita cuando la concentración de fármaco en plasma de la eritropoyetina sigue siendo una concentración de fármaco terapéutico. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre la administración de eritropoyetina y la administración de ceftriaxona es de 10 minutos a 8 horas. En la tercera forma, la ceftriaxona y la eritropoyetina se

administran secuencialmente al sujeto que las necesita, lo que significa que después de administrar ceftriaxona al sujeto que la necesita, la administración de eritropoyetina al sujeto que la necesita cuando la concentración de fármaco en plasma de ceftriaxona sigue siendo una concentración terapéutica. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre la administración de ceftriaxona y la administración de eritropoyetina es de 10 minutos a 8 horas. En la cuarta forma, la eritropoyetina y la ceftriaxona pueden administrarse por separado al sujeto que las necesite, lo que significa que después de administrar eritropoyetina al sujeto que la necesita, administrando ceftriaxona al sujeto que la necesite cuando la concentración de fármaco en plasma de eritropoyetina está por debajo de la concentración terapéutica de fármacos. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre la administración de eritropoyetina y la administración de ceftriaxona es de 8 a 12 horas. En la quinta forma, la ceftriaxona y la eritropoyetina pueden administrarse por separado al sujeto que las necesite, lo que significa que después de administrar ceftriaxona al sujeto que la necesita, administrar eritropoyetina al sujeto que la necesita cuando la concentración de fármaco en plasma de ceftriaxona está por debajo de la concentración terapéutica de fármacos. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre la administración de ceftriaxona y la administración de eritropoyetina es de 8 a 12 horas.

[0017] Por otra parte, la eritropoyetina y ceftriaxona se pueden administrar al sujeto en necesidad de las mismas mediante cualquier ruta adecuada. Por ejemplo, la eritropoyetina puede administrarse preferiblemente al sujeto que la necesite mediante inyección subcutánea (inyección SC), inyección intravenosa (inyección IV), inyección intraperitoneal (inyección IP), inyección intramuscular (inyección IM), administración transdérmica, administración sublingual o administración hebulización, mientras que la ceftriaxona puede administrarse al sujeto que la necesite mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración transdérmica, administración sublingual o administración de hebulización.

[0018] En una realización, la eritropoyetina se administra al sujeto en necesidad de la misma en una dosis de 16,2 a 40,5 IU/kg/día, seguido por la administración de ceftriaxona al sujeto en necesidad de la misma en una dosis de 0,81 a 32,4 mg/kg/día después de 30 minutos. Sin embargo, la dosis de eritropoyetina y/o ceftriaxona puede variar de acuerdo con las diferencias del sujeto que las necesite, la secuencia de administración y las vías de administración, que puede ser apreciada por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

[0019] Según la invención presente, la eritropoyetina y ceftriaxona pueden ser fabricadas como una composición farmacéutica. Además, la eritropoyetina y la ceftriaxona pueden administrarse de forma concurrente, secuencial o separada al sujeto que las necesite en virtud de formas de dosificación variables. En general, la composición farmacéutica puede incluir al menos un excipiente farmacéutico. Con dicho rendimiento, se puede controlar la liberación de eritropoyetina y/o ceftriaxona al sujeto que las necesita. Como ejemplo, el liposoma puede usarse como el excipiente farmacéutico para recubrir uno de los principios activos (eritropoyetina o ceftriaxona), asegurando la liberación prolongada de la sustancia activa revestida, y por lo tanto, los dos principios activos pueden administrarse de forma secuencial o por separado al sujeto que los necesite.

[0020] Con el fin de evaluar si la co-administración de eritropoyetina y ceftriaxona pueden tratar eficazmente los síndromes DEP del sujeto en necesidad de las mismas, se llevan a cabo los siguientes ensayos.

Prueba (A). Inducción de ratas DEP

[0021] Se utilizan ratas Wistar macho (de 12 semanas de edad, peso ~ 400 gramos) compradas en el Centro de Animales de Laboratorio Nacional (R.O.C.). Las ratas se alojan en una habitación de animales con temperatura constante de $24 \pm 1^\circ\text{C}$, donde se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Las ratas se alojan y se mantienen con dieta libre y agua.

[0022] En el día 1, las ratas se anestesiaron, seguido por infusión bilateral de MPTP (1-metilo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahidro-clorhidrato de piridina) en substantia nigra pars compacta (SNc). Las ratas con deficiencias cognitivas en la memoria de trabajo y el reconocimiento de objetos se utilizan como ratas DEP (Ho et al., Behav Brain Res 268: 177-184, 2014).

[0023] A partir del día 1, con referencia a la Tabla 1, salina (grupo A1), eritropoyetina (grupos A2 y A3) y ceftriaxona (grupos A4 y A5) se administran a las ratas DEP en los grupos correspondientes. La eritropoyetina y la ceftriaxona se administran secuencialmente a las ratas DEP del grupo A6 con un intervalo de tiempo de 30 minutos. La solución salina también se utiliza para administrarse a las ratas normales del grupo A0. Las dosis de eritropoyetina y/o ceftriaxona se muestran en la TABLA 1. Además, la solución salina, eritropoyetina y ceftriaxona se administran durante 14 días (desde el día 1 hasta el día 14).

TABLA 1

Los grupos	Inducción de MPTP	Eritropoyetina (UI/kg/día)	Ceftriaxona (mg/kg/día)
A0	-	0	0
A1	+	0	0
A2	+	100	0
A3	+	250	0
A4	+	0	5
A5	+	0	10
A6	+	100	5

Prueba (B). Prueba de laberinto T

[0024] La memoria de trabajo de las ratas de los grupos A0-A6 se evaluó mediante la prueba de laberinto T (Ho et al, Behav Brain Res. 268: 177-184, 2014). Específicamente, en el día 8, el laberinto T mostrado en la FIG. 2a se utiliza para la ejecución de detección de tendencia. El laberinto T incluye un cuadrado central 1, un brazo de inicio 2 y dos brazos de elección 3a y 3b opuestos entre sí. Todos los brazos de arranque 2 y los dos brazos de elección 3a y 3b conectan el cuadrado central 1. El laberinto T tiene puertas que se pueden abrir D1, D2 y D3 en el brazo de inicio 2 y los dos brazos de elección 3a y 3b, respectivamente. En la ejecución de detección de tendencia, las ratas bajo prueba "M" se colocan en el brazo de inicio 2, y las recompensas "R" se colocan en los extremos terminales de los dos brazos de elección 3a y 3b, respectivamente. Después de que las puertas D1, D2 y D3 conecten respectivamente el brazo de arranque 2 y los dos brazos de elección estén abiertos, la rata en prueba "M" elegirá ingresar el brazo de elección 3a o el brazo de elección 3b de acuerdo con su tendencia de giro. Para aclarar la siguiente descripción, la rata sometida a prueba "M" entra en el brazo de elección 3a de acuerdo con su tendencia de giro, como ejemplo.

[0025] A continuación, una sesión de entrenamiento que consiste en 9 rondas, cada una de las cuales se compone de una "ejecución forzada" y una "ejecución por elección", se lleva a cabo. Haciendo referencia a la FIG. 2b, en la ejecución forzada, la recompensa "R" se coloca en el brazo de elección 3a, y las puertas D1 y D2 están abiertas (la puerta D3 está cerrada) y, por lo tanto, la rata en prueba "M" puede obtener la recompensa "R" al entrar en el brazo de elección 3a de acuerdo con su tendencia de giro. Por otra parte, en referencia a la FIG. 2c, en la ejecución por elección, la recompensa "R" se coloca en el brazo de elección 3b, y las puertas D1, D2 y D3 están abiertas, y por lo tanto, solo en el caso de que la rata en prueba "M" solo pueda obtener la recompensa "R" en el caso de ingresar el brazo de elección 3b opuesto a su tendencia de giro. En el día 9, la rata bajo prueba "M" se somete a la misma sesión de entrenamiento que la sesión de entrenamiento del día 8. Por la sesión de entrenamiento realizada en los días 8 y 9, la rata bajo prueba "M" aprenderá que en el caso de que las puertas D2 y D3 están abiertas, la única manera de obtener la recompensa "R" es pasar por la puerta recién abierta D3 e ingresar el brazo de elección 3b opuesto a su tendencia de giro.

[0026] En el día 10, se lleva a cabo una sesión de pruebas que consiste en 3 rondas, cada una de las cuales se compone de una "ejecución forzada" y dos "ejecuciones por elección". Se registra el número de recompensa "R" que obtiene la rata sometida a prueba "M" (% de la respuesta correcta) en las 6 ejecuciones seleccionadas.

[0027] Con referencia a la FIG. 3, la rata normal del grupo A0 muestra un mayor porcentaje de respuestas correctas que de azar (50%, lo que significa que la rata sometida a la prueba "M" ingresa al azar en el brazo 3a elegido o en el brazo 3b elegido, $p < 0,01$). Las ratas DEP del grupo A1 (solución salina) y A2 (eritropoyetina, 100 UI/kg/día) no tienen una diferencia significativa entre el azar (50%), lo que demuestra que la dosis mencionada anteriormente no es suficiente para tratar el deterioro cognitivo en la memoria de trabajo de las ratas DEP. Es decir, la dosis mencionada de eritropoyetina (100 UI/kg/día) es una dosis no válida para el tratamiento del deterioro cognitivo en la memoria de trabajo.

[0028] Una vez más, haciendo referencia a la FIG. 3, en comparación con el azar (50%), la rata DEP de los grupos A3 (eritropoyetina, 250 UI/kg/día) y A4 (ceftriaxona, 5 mg/kg/día) muestran un tratamiento leve en el deterioro cognitivo de la memoria de trabajo ($p < 0,05$), mientras que la rata DEP de los grupos A5 (ceftriaxona, 10 mg/kg/día) y A6 (administración conjunta de 100 UI/kg/día de eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) muestran un tratamiento significativo del deterioro cognitivo en la memoria de trabajo ($p < 0,001$).

[0029] Se debe notar que en comparación con la administración de ceftriaxona de alta dosis (10 mg/kg/día), la coadministración de dosis bajas de ceftriaxona (5 mg/kg/día) y eritropoyetina de dosificación no válida (100 UI/kg/día) tienen un efecto similar en el deterioro cognitivo en la memoria de trabajo, lo que demuestra que la administración concomitante de eritropoyetina puede reducir efectivamente la dosis de ceftriaxona necesaria. Además, en comparación con la administración de ceftriaxona en dosis bajas (5 mg/kg/día), la administración concomitante de eritropoyetina de dosis no válida (100 UI/kg/día) y ceftriaxona en dosis bajas (5 mg/kg/día) tratan significativamente el deterioro cognitivo en la memoria de trabajo de ratas DEP (en comparación con el grupo A2, p

= 0,002; en comparación con el grupo A4: $p = 0,03$), lo que indica que la eritropoyetina y la ceftriaxona muestran un efecto sinérgico en el tratamiento del deterioro cognitivo en la memoria de trabajo de ratas DEP.

Prueba (C). Prueba de reconocimiento de objetos

[0030] La capacidad de reconocimiento de las ratas de los grupos A0-A6 se mide usando la prueba de reconocimiento de objetos (Ho et al, Behav Brain Res. 268: 177-184, 2014). Específicamente, en el día 11 y 12, la rata bajo prueba "M" se coloca en la caja abierta, que se muestra como la FIG. 4a, durante 5 minutos. Tres objetos sin sabor (objetos O1, O2 y O3) con el mismo tamaño, color, forma y material se fijan respectivamente en tres esquinas de la caja abierta.

[0031] En el día 13, la rata bajo prueba "M" se coloca primero en la caja abierta mostrada como la FIG. 4a, y el tiempo dedicado a explorar el objeto O1 (T_{O1}) y el tiempo total dedicado a explorar los objetos O1, O2 y O3 ($T_{O1+O2+O3}$) se registran, respectivamente. El porcentaje del tiempo de exploración empleado en el objeto O1 se calcula como $(T_{O1}/T_{O1+O2+O3}) \times 100\%$. Después de 5 minutos, se usa un objeto novedoso O4 con diferente tamaño, color, forma y material para reemplazar el objeto O1 (que se muestra en la Figura 4b), y la rata en prueba "M" se coloca en la caja abierta. El tiempo dedicado a explorar el nuevo objeto O4 (T_{O4}) y el tiempo total dedicado a explorar los objetos O2 y O3 y el nuevo objeto O4 ($T_{O2+O3+O4}$) se registran respectivamente, y el porcentaje del tiempo de exploración empleado en el nuevo objeto O4 se calcula como $(T_{O4}/T_{O2+O3+O4}) \times 100\%$.

[0032] Con referencia a la FIG. 5, la rata normal del grupo A0 pasa significativamente más tiempo explorando el nuevo objeto O4 que explorando el objeto O1 ($p < 0,05$), lo que sugiere que la rata normal puede reconocer el nuevo objeto O4 en el entorno. Además, según el resultado de la rata DEP de los grupos A1 (solución salina), la rata DEP tiene el deterioro cognitivo en la capacidad de reconocimiento y no puede reconocer el nuevo objeto O4. Además, la administración de 100 UI/kg/día o 250 UI/kg/día de eritropoyetina no tiene efecto en el tratamiento del deterioro cognitivo en la capacidad de reconocimiento de la rata DEP.

[0033] Una vez más, haciendo referencia a la FIG. 5, todas las ratas DEP de grupos A4 y A5 (ceftriaxona, 5 mg/kg/día o 10 mg/kg/día) y la rata DEP de grupo A6 (co-administración de 100 IU/kg/día de eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) pueden reconocer el nuevo objeto O4 en el medio ambiente (grupos A4 y A6: $p < 0,001$; grupo A5: $p < 0,05$). Además, en comparación con la rata DEP del grupo A4 (ceftriaxona, 5 mg/kg/día), la rata DEP del grupo A6 (administración conjunta de 100 UI/kg/día de la eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) pasan más tiempo explorando el nuevo objeto O4, lo que demuestra que la rata DEP del grupo A6 tiene una capacidad de reconocimiento más fuerte ($p < 0,01$). Además, en comparación con la administración de dosis bajas de ceftriaxona (5 mg/kg/día), la administración conjunta de dosis inválidas de eritropoyetina (100 UI/kg/día) y dosis bajas de ceftriaxona (5 mg/kg/día) puede tratar significativamente el deterioro cognitivo en la capacidad de reconocimiento de la rata DEP (en comparación con el grupo A2: $p = 0,001$; en comparación con el grupo A4: $p = 0,004$), revelando también que la eritropoyetina y la ceftriaxona muestran un efecto sinérgico en el tratamiento del deterioro cognitivo en la capacidad de reconocimiento de la rata DEP.

[0034] En conclusión, la co-administración de eritropoyetina y ceftriaxona muestra efecto sinérgico sobre el deterioro cognitivo en la memoria de trabajo, así como el deterioro cognitivo en la capacidad de reconocimiento. Además, la administración concomitante con eritropoyetina puede disminuir eficazmente la dosis de ceftriaxona necesaria, no solo para tratar eficazmente los trastornos cognitivos de los pacientes con EPD, sino también para reducir los efectos secundarios debido a la administración de dosis altas de ceftriaxona.

Prueba (D). Análisis histopatológico

[0035] En el día 14, las ratas de los grupos A0-A6 se sacrifican y se recogen las secciones coronales. Las secciones con SNc se utilizan para la tinción con tirosina hidroxilasa, mientras que las secciones con hipocampo CA1 se utilizan para la tinción de Nissl. La densidad de la neurona DAérgica en la SNc y el porcentaje del área CA1 ocupada por la neurona piramidal (células teñidas con Nissl) se muestran en las Figs. 6 y 7, respectivamente.

[0036] Con referencia a la FIG. 6, en comparación con las ratas normales del grupo A0, las ratas DEP del grupo A1 tienen una densidad reducida de neuronas DAérgicas en la SNc ($p < 0,01$), lo que indica que la rata DEP inducida por MPTP muestra neurodegeneración DAérgica. En comparación con las ratas DEP del grupo A1 (solución salina), las ratas DEP de los grupos A2 y A3 (eritropoyetina, 100 UI/kg/día o 250 UI/kg/día), las ratas DEP de los grupos A4 y A5 (ceftriaxona, 5 mg/kg/día o 10 mg/kg/día) y la rata DEP del grupo A6 (administración conjunta de 100 UI/kg/día de eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) muestran una recuperación de la densidad de neuronas DAérgicas en la SNc (grupo A4: $p < 0,05$; grupos A2 y A5: $p < 0,01$; grupos A3 y A6: $p < 0,001$).

[0037] Con referencia a la FIG. 7, en comparación con la rata normal del grupo A0, la rata DEP del grupo A1 tiene un porcentaje significativamente menor del área CA1 ocupada por la neurona piramidal ($p < 0,01$), lo que sugiere que las ratas DEP inducidas por MPTP muestran neurodegeneración piramidal. Además, en comparación con la rata DEP del grupo A1 (solución salina), las ratas DEP de los grupos A2 y A3 (eritropoyetina, 100 UI/kg/día o 250 UI/kg/día), las ratas DEP de los grupos A4 y A5 (ceftriaxona, 5 mg/kg/día o 10 mg/kg/día) y la rata DEP del grupo

A6 (administración conjunta de 100 UI/kg/día de eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) muestran recuperación de la densidad de neurona piramidal en el área CA1, recuperando el porcentaje del área CA1 ocupada por la neurona piramidal (grupos A2 y A3: $p < 0,01$; grupos A4, A5 y A6: $p < 0,001$). Además, en comparación con la rata normal del grupo A0, la rata DEP del grupo A6 (administración conjunta de 100 UI/kg/día de eritropoyetina y 5 mg/kg/día de ceftriaxona) muestra un mayor porcentaje del área CA1 ocupada por la neurona piramidal ($p < 0,05$), que demuestra la administración conjunta de eritropoyetina y ceftriaxona tiene un efecto sobre la recuperación de la densidad de las neuronas piramidales.

[0038] Además, la dosis antes mencionada se puede convertir en una dosificación adecuada para un sujeto humano de acuerdo con la fórmula de traducción de dosis en base al área de superficie corporal (Shannon RS et al (2007), FASEB J., 22: 659-661), lo que sugiere que 16,2-40,5 UI/kg/día de eritropoyetina y 0,81-32,4 mg/kg/día de ceftriaxona pueden tratar de manera cooperativa los síndromes de DDP del sujeto humano.

[0039] En conclusión, de acuerdo con la cooperación de la eritropoyetina y ceftriaxona, la composición farmacéutica para el tratamiento de DEP de acuerdo con la presente invención puede recuperar la densidad de neurona DAérgica en la densidad Snc y neurona piramidal en la zona CA1, tratando los síntomas cardinales de motor y deficiencias cognitivas, como el tratamiento en la memoria de trabajo o el reconocimiento de objetos, en el sujeto DEP.

[0040] Además, la co-administración con eritropoyetina puede reducir la dosis necesaria de ceftriaxona, pudiéndose, por lo tanto, ser metabolizada rápida y eficazmente por los órganos metabólicos tales como el hígado y el riñón, evitando la acumulación de ceftriaxona en el organismo. Además, la dosis reducida de ceftriaxona también puede disminuir la carga de los órganos metabólicos como el hígado y el riñón, así como disminuir el riesgo de efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP) que comprende eritropoyetina y ceftriaxona.

2. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP según la reivindicación 1, **caracterizada porque** la eritropoyetina y la ceftriaxona deben administrarse conjuntamente a un sujeto que las necesite para tratar los síndromes de DEP del sujeto que las necesite.

3. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la eritropoyetina y la ceftriaxona se administran simultáneamente al sujeto.

4. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la eritropoyetina y la ceftriaxona se administran secuencialmente al sujeto.

5. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la eritropoyetina debe administrarse al sujeto, seguida de la administración de ceftriaxona al sujeto después de 30 minutos.

6. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP según la reivindicación 5, en la que la eritropoyetina debe administrarse al sujeto en una dosis de 16,2-40,5 UI/kg/día.

7. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP según la reivindicación 5, en la que la ceftriaxona debe administrarse al sujeto en una dosis de 0,81-32,4 mg/kg/día.

8. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la ceftriaxona y la eritropoyetina deben administrarse secuencialmente al sujeto.

9. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la eritropoyetina y la ceftriaxona deben administrarse por separado al sujeto.

10. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la ceftriaxona y la eritropoyetina deben administrarse por separado al sujeto.

11. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de DEP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en la que la eritropoyetina debe administrarse al sujeto mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración transdérmica, administración sublingual o administración de hebulización.

12. La composición farmacéutica para el tratamiento de la EP depende de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde la ceftriaxona debe administrarse al sujeto mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración transdérmica, administración sublingual o administración de hebulización.

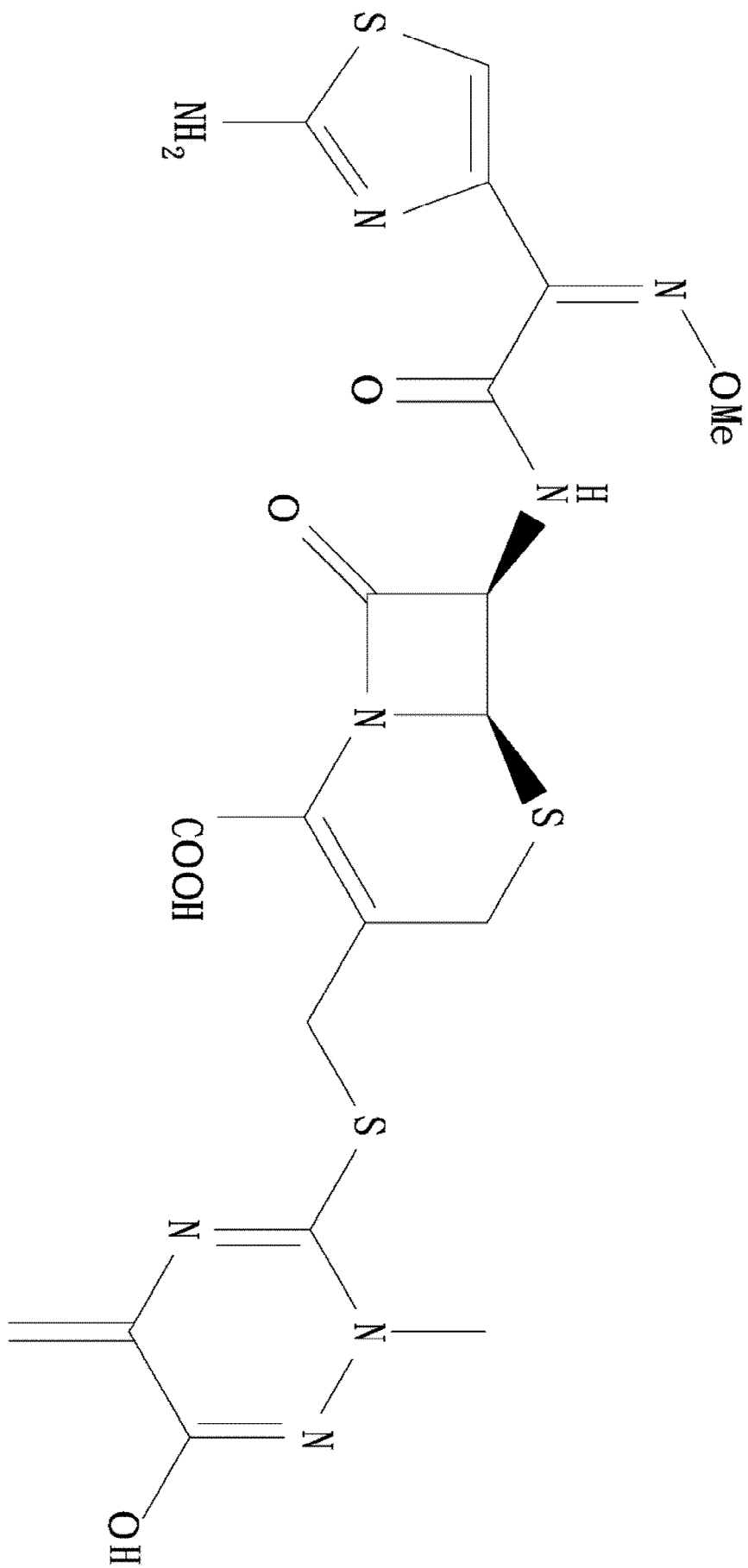


FIG. 1

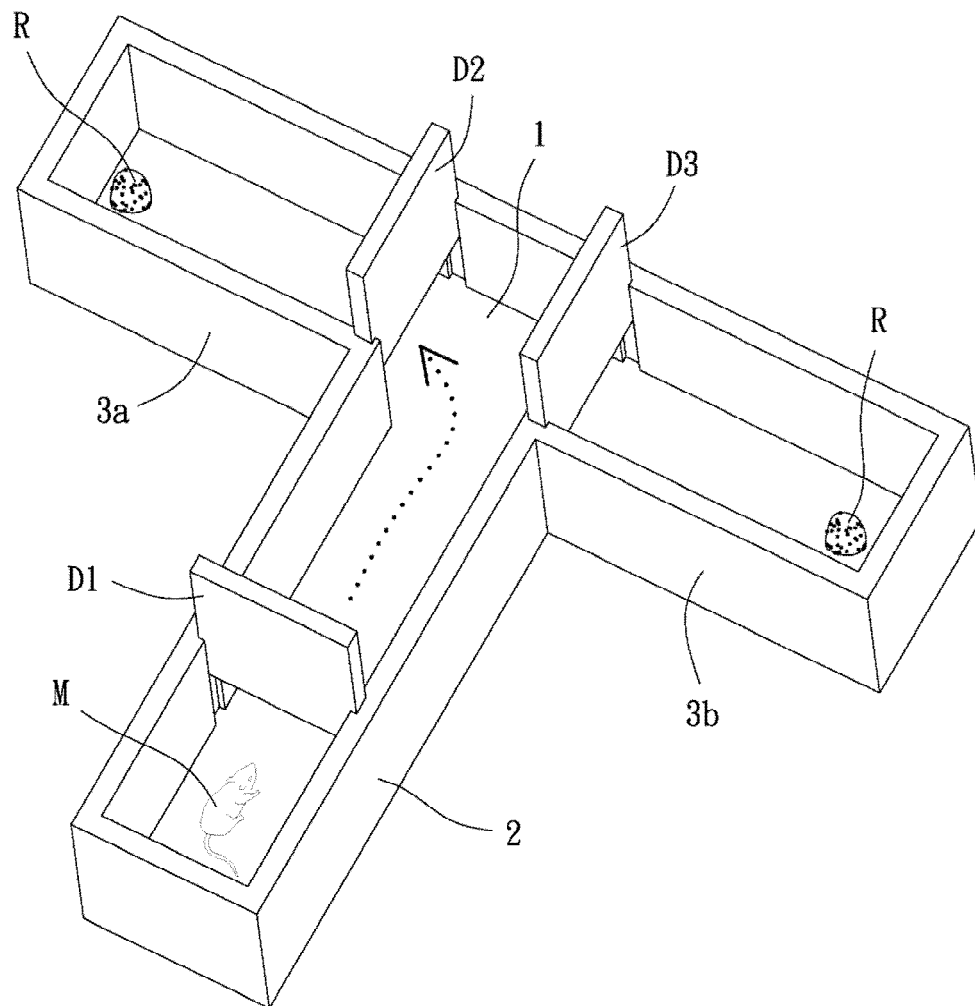


FIG. 2a

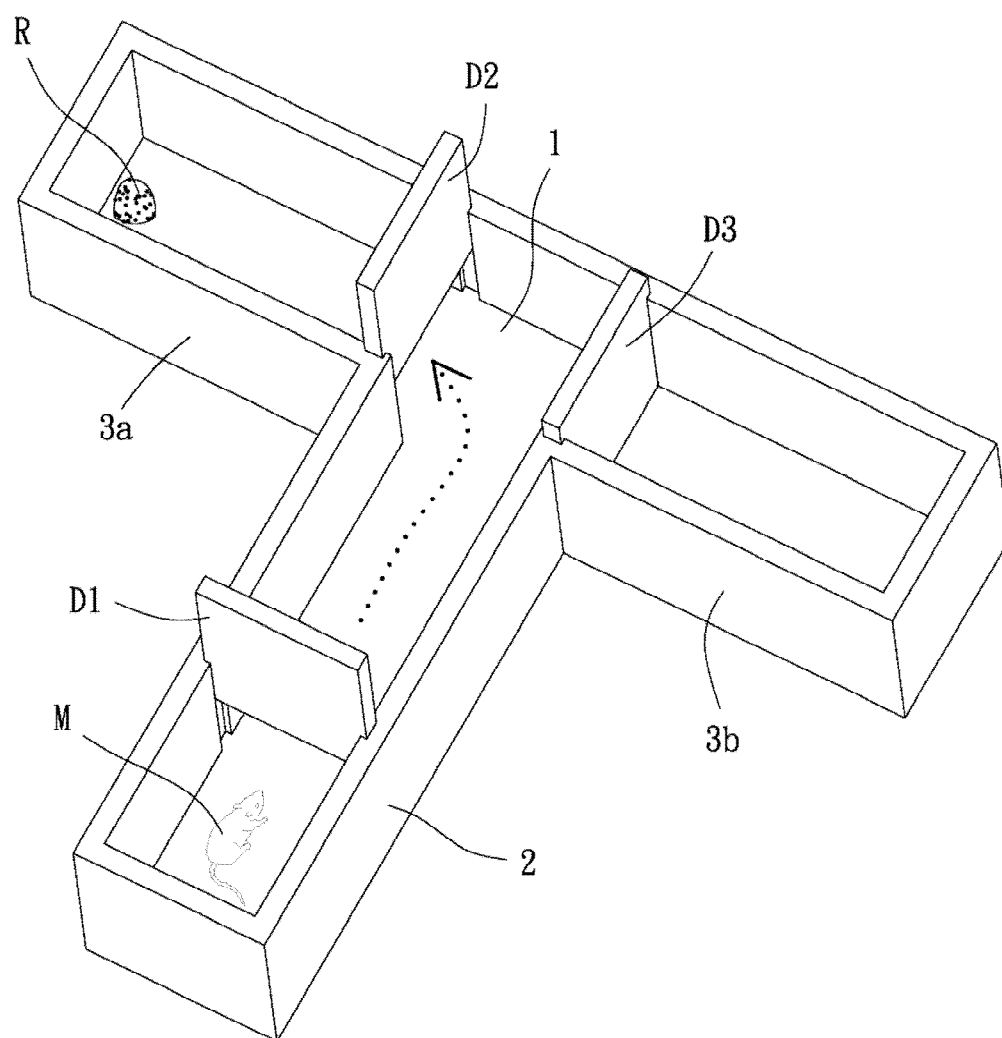


FIG. 2b

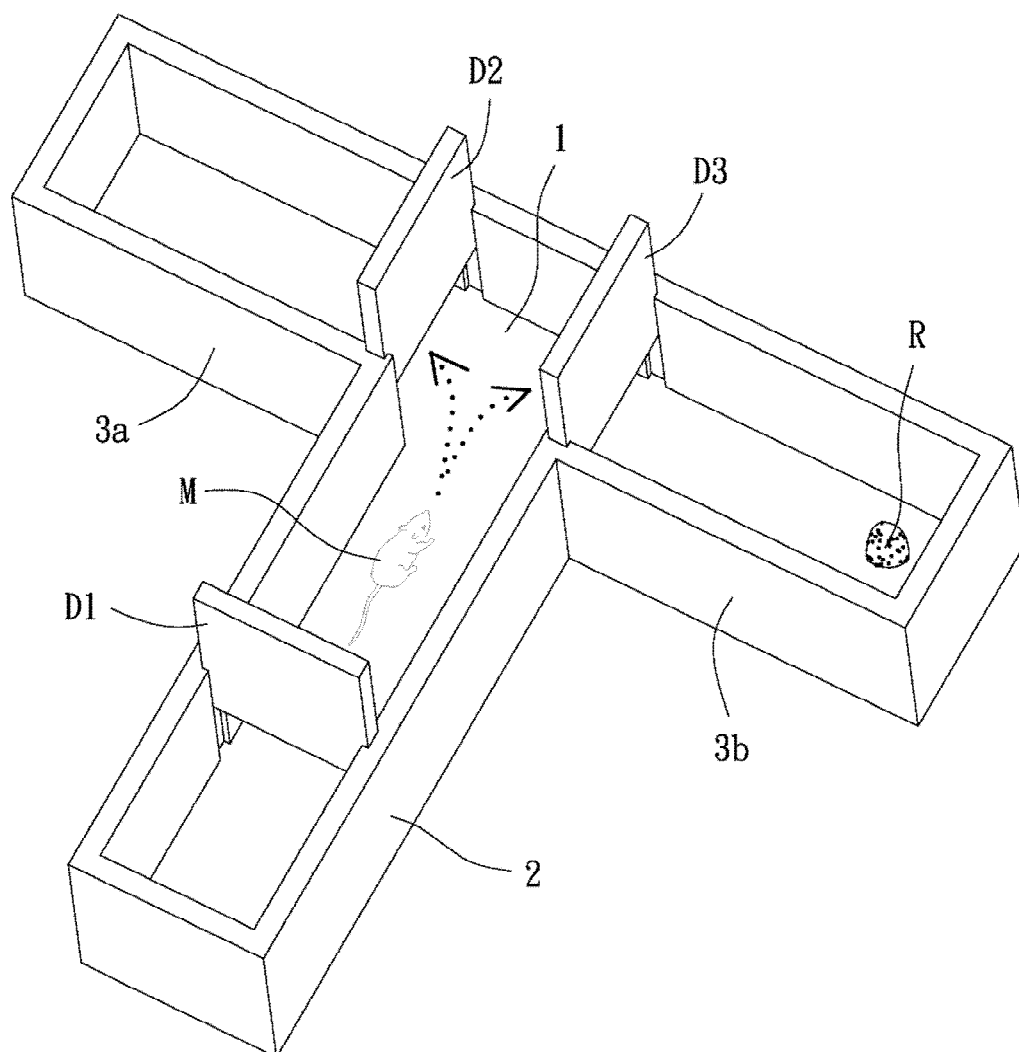


FIG. 2c

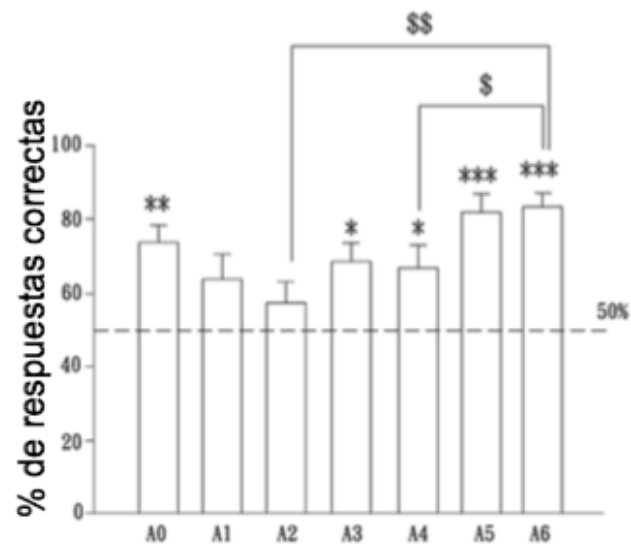


FIG. 3

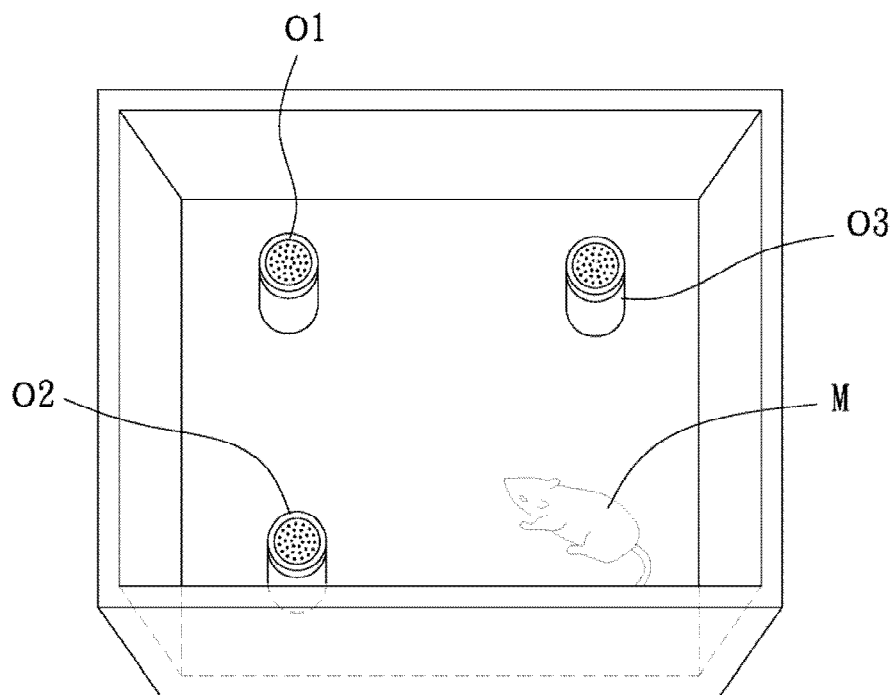


FIG. 4a

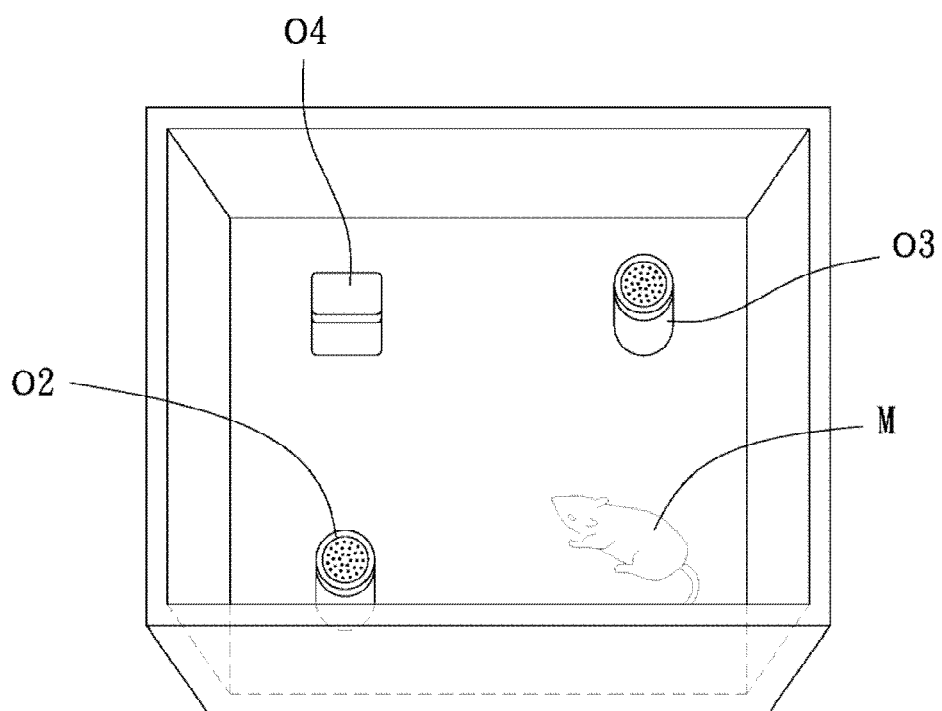


FIG. 4b

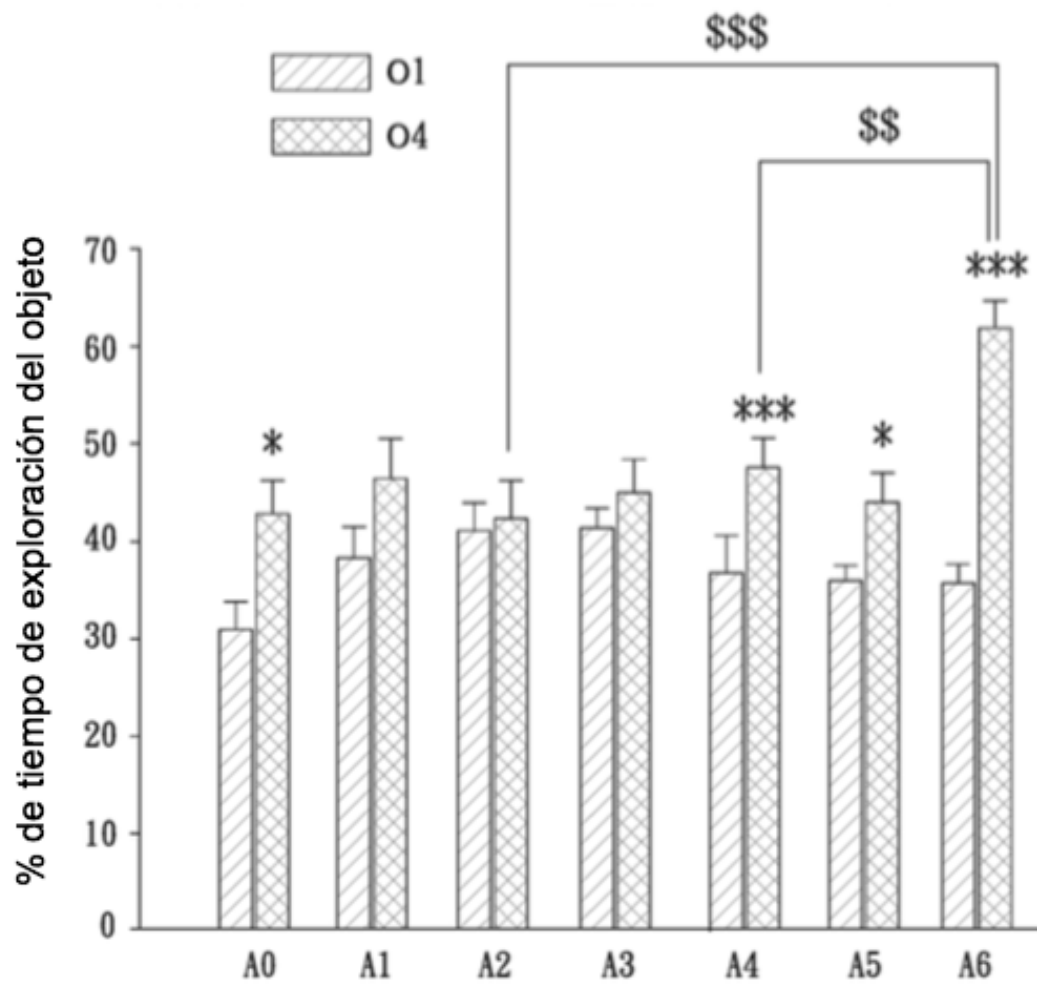


FIG. 5

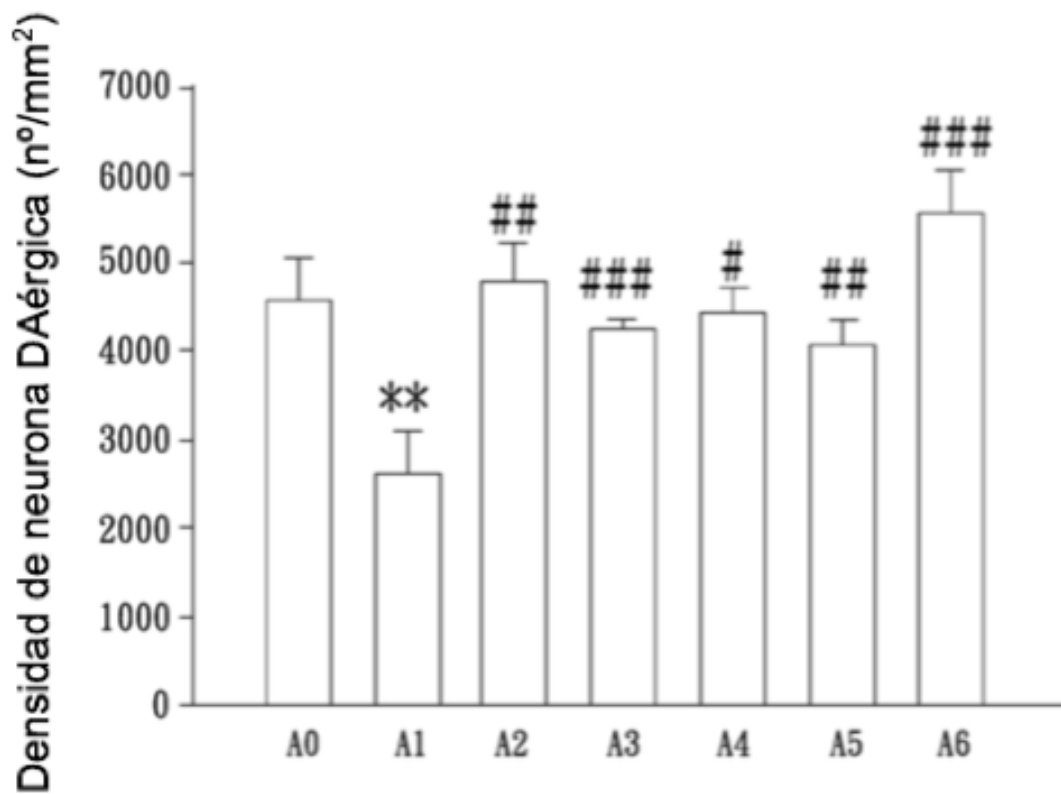


FIG. 6

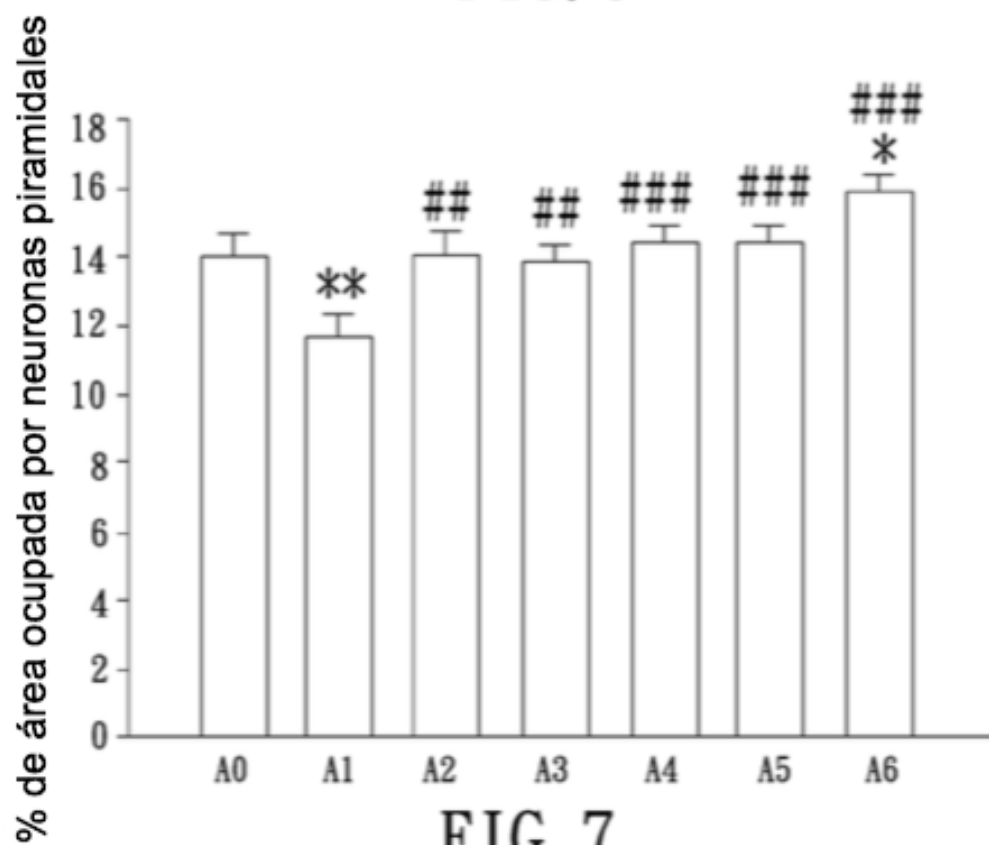


FIG. 7