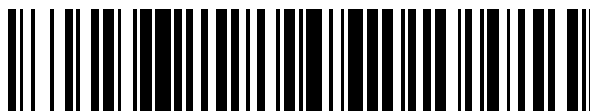


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 839**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/575</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2016 PCT/KR2016/000447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17007099**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2016 E 16821505 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3248603**

54 Título: **Composición farmacéutica para la prevención, tratamiento o retraso de la enfermedad de Alzheimer o demencia que contiene agente receptor acoplado a proteína G 19 como ingrediente activo**

30 Prioridad:

**06.07.2015 KR 20150095951**

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

**27.03.2020**

73 Titular/es:

**SHAPERON INC. (100.0%)  
No. 606, 174-10 Jagok-ro, Gangnam-gu  
Seoul, KR**

72 Inventor/es:

**SEONG, SEUNG YONG;  
CHO, JUNG AH;  
KIM, TAE JOO y  
KIM, YOUN HEE**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 750 839 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

Composición farmacéutica para la prevención, tratamiento o retraso de la enfermedad de Alzheimer o demencia que contiene agente receptor acoplado a proteína G 19 como ingrediente activo

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un agonista de GPCR19 para su uso en el tratamiento o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio, así como a una composición alimenticia, que incluye taurodesoxicolato de sodio como un ingrediente activo para su uso en la prevención o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer.

**Descripción de la técnica relacionada**

Una enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que ocupa de un 50 a un 70 % de la demencia que provoca una pérdida cognitiva debido a una degeneración neuronal gradual y se caracteriza por una acumulación de péptidos de 39 a 43 aminoácidos llamados proteína amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) en forma fibrilar que está presente como una placa de amiloide y un amiloide en el tejido del cerebro.

En la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de  $A\beta$  son perjudiciales para las neuronas y para las células epilépticas en el cerebro y, como resultado, provoca inflamación cerebral y muerte de las células neuronales, que son características de la enfermedad de Alzheimer. Se han publicado muchas teorías diferentes para la patogenia de la EA y una de las teorías bien establecidas propone la asociación de una vía colinérgica y es un proceso de última generación de la EA la provocación de una reducción gradual de acetilcolina como neurotransmisor. La EA tiene rasgos característicos patológicos de depósitos de  $A\beta$  relacionados, en general, con el estado de agresión oxidativa, tal como la exposición a peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) y a iones superóxido ( $O_2^-$ ), y de ovillos neurofibrilares relacionados con  $\tau$ .

La enfermedad de Alzheimer se divide en una EA familiar, representada por un factor genético, y una EA esporádica, que se produce en un gran número de pacientes, aunque no se conoce la causa exacta. Los pacientes humanos con EA presentan déficits cognitivos complejos al presentar signos psicológicos, tales como fallos de la memoria, ansiedad incrementada y anomalías mentales y físicas, incluyendo reacción de hipersensibilidad.

En los cerebros de pacientes fallecidos debido a la EA, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares se representan como rasgos característicos patológicos. Las placas seniles se forman por la acumulación de proteínas y células muertas, y similares, en el exterior de las células y su ingrediente principal es un péptido llamado amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ).

Una pérdida gradual de la acción cognitiva, la característica principal de los pacientes con EA, está provocada por el  $A\beta$  acumulado de forma anómala. El  $A\beta$  se genera a partir de una proteína precursora de amiloide (más adelante en el presente documento "APP") por un proceso de proteólisis. La APP, como precursor, se descompone por la  $\beta$ -secretasa (BSCE) y la  $\gamma$ -secretasa para generar el  $A\beta$ .

Los agentes de tratamiento de la EA que se usan actualmente en diversos países son principalmente inhibidores de la proteasa ACh e incluyen tacrina, aricept y similares. Además, las compañías farmacéuticas, incluyendo Merck, Bayer y similares, están proporcionando fármacos similares al mercado. En el caso de la tacrina, se incrementan los efectos secundarios de hepatotoxicidad y a menudo se interrumpe el tratamiento de la misma, y aricept, que se ha desarrollado recientemente, tiene menos efectos secundarios.

Para promover la síntesis de la ACh, se han probado varios ensayos clínicos en los que se administran colina, lecitina, acetilcarnitina, y similares, como precursores, pero estos materiales no atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen un efecto de un corto periodo y, por tanto, en el presente no reciben atención debido a las deficiencias.

Mientras tanto, se han desarrollado ABT-418 como un inhibidor del receptor de nicotina, xanomelina como un inhibidor del receptor muscarínico, lecitina y acetil-L-carnitina como precursores de acetilcolina, deferoxamina y rioquinol como quelantes de metales,  $iA\beta 5$  e  $iA\beta 11$  como destructores de la lámina beta, vitamina E, extracto de *ginkgo biloba*, melatonina e idebenona de antioxidantes, nicotina, acetilcolina, carbacol y beta-secretasa de agentes de liberación de la sAPP, OM99-1, OM99-2, OM99-3 y Z-VLL-CHO de inhibidores de la gamma-secretasa, fármacos basados en AINE como agentes antiinflamatorios, y similares. Sin embargo, los efectos todavía son lo suficientemente pequeños como para aliviar algunos síntomas patológicos o retrasar la

progresión, o la mayoría de los materiales son difíciles de aplicarse realmente debido a su propia toxicidad y, por tanto, el desarrollo de agentes de tratamiento de la EA estables y eficaces es urgente.

5 Los inventores de la presente invención descubrieron que la composición que incluye taurodesoxicolato de sodio como un agonista de GPCR19 tenía un efecto sobre la enfermedad de Alzheimer o demencia y proponen la composición como un ingrediente farmacéutico para prevenir, tratar, mejorar y retrasar la enfermedad de Alzheimer o demencia.

10 **Técnicas anteriores**

**Literaturas de patente**

Patente de Corea n.º 1.452.864 (2014. 10. 14.)

15 Patente de Corea n.º 1.494.275 (2015. 2. 11.)

Publicación de patente de Corea n.º 2015-0029043 (2015. 3. 18.)

20 Patente de Corea n.º 785.656 (2007. 12. 7.) El documento WO-A-2008140262 divulga el uso de un tensioactivo biológico, que en un modo de realización preferente es taurodesoxicolato de sodio (NaTDCA), como un agente antiinflamatorio para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

**Literaturas distintas de patente**

25 Hardy, J. *et al*, Nat Neurosci. 1:355-358, 1998

Craven, R., Nat Rev. Neurosci. 2: 533, 2001; David, H. S. *et al.*, Nat Rev. Neurosci. 2: 595-598, 2001

30 Yankner, B. A., Neuron 16: 921-932, 1996; Selkoe, D. J., Nature 399: A23-A31, 1999

**Sumario de la invención**

35 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones solo se proporciona con propósitos informativos. Cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

40 **Problema técnico y solución**

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agonista de GPCR19 para su uso en el tratamiento o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio, así como proporcionar una composición alimenticia, que incluye taurodesoxicolato de sodio como un ingrediente activo para su uso en la prevención o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer.

50 Un aspecto de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer o demencia que incluye un agonista de GPCR19 como un ingrediente activo o, en particular, una composición farmacéutica para prevenir, tratar o retrasar una enfermedad de Alzheimer o demencia que incluye taurodesoxicolato de sodio y derivados del mismo como un ingrediente activo, en la que la composición farmacéutica se puede formular en forma de inyecciones o preparaciones orales y se pueden incluir adicionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables en la misma.

55 **Efectos ventajosos de la invención**

60 Un receptor acoplado a proteína G 19 (GPCR19) para su uso de acuerdo con la presente invención tiene un efecto de mejorar los trastornos cognitivos y de comportamiento sin perjudicar a la salud de los objetivos cuando se administra a los objetivos y tiene un efecto de prevenir la enfermedad de Alzheimer o demencia o retrasar o tratar la progresión de la enfermedad en los objetivos con la enfermedad suprimiendo la apoptosis del tejido del cerebro, potenciando la inmunidad y reduciendo la formación de una placa de amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ).

65 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 ilustra un resultado de medir un cambio en el peso de un ratón después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

5 La FIG. 2 ilustra un resultado de evaluar una capacidad de aprendizaje espacial realizando un experimento con un laberinto sumergido en agua después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

10 La FIG. 3 ilustra una imagen representativa del seguimiento del patrón de comportamiento de un ratón en un depósito de agua sin una plataforma después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

15 La FIG. 4 ilustra un resultado de medir el número de veces que se cruza la localización de la plataforma y un tiempo de permanencia en la localización de la plataforma en el patrón de comportamiento del ratón en el depósito de agua sin una plataforma después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

20 Las FIGS. 5 y 6 ilustran los resultados de la tinción fluorescente de una placa de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) que provoca inflamación en la corteza frontal y el tejido del hipocampo en el cerebro del ratón y microglía y astrocitos, que son grupos de células que provocan inflamación después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

25 La FIG. 7 ilustra un resultado de la expresión con tinción fluorescente de iNOS, que produce ERO, que presenta citotoxicidad en la corteza frontal en el cerebro del ratón después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

30 La FIG. 8 ilustra un resultado de la tinción fluorescente de un área con citotoxicidad en la corteza frontal y el tejido del hipocampo al extraer el tejido del cerebro en un modelo de ratón con Alzheimer al que se le ha administrado un fármaco.

35 La FIG. 9 ilustra un resultado de analizar una sustancia inflamatoria en la sangre extrayendo la sangre del ratón después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

La FIG. 10 ilustra un resultado de comparar una cantidad de un metabolito (glucosa y similares) en la sangre de ratón para cada grupo experimental después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces.

#### 40 **Descripción detallada de la invención**

45 La presente invención se refiere a un agonista de GPCR19 para su uso en el tratamiento o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.

En un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica se puede formular en formas de formulaciones orales, rectales, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, subcutáneas, intranasales.

50 Más en particular, la composición farmacéutica puede tener cualquier formulación seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, una pastilla, un polvo, un granulado, una cápsula, una suspensión, una solución, una emulsión, un jarabe, una solución acuosa esterilizada, una solución no acuosa, una suspensión, una emulsión, un secante por congelación, un supositorio y una inyección.

55 Una vía de administración de la composición puede ser cualquier vía general siempre que alcance un tejido diana. La composición de la presente invención se puede administrar por vía oral, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intranasal, pero no se limita a la mismas. Además, la composición se puede administrar por cualquier dispositivo en el que el material activo se pueda dirigir a la célula diana.

60 En un aspecto de la presente invención, el agente farmacéutico para su administración oral puede estar presente como una forma unitaria de dosis, tal como una gragea, un comprimido, una pastilla, un polvo, un granulado o una cápsula y una amplia variedad. Estos agentes se fabrican por un procedimiento conocido, por ejemplo, un procedimiento general de mezclado, granulación, fabricación de azúcar, disolución o liofilización. Por ejemplo, el agente farmacéutico para su administración oral se puede preparar mezclando un ingrediente activo con un vehículo sólido, granulando la mezcla, añadiendo un aditivo apropiado si fuera necesario, y, a continuación, formulando la mezcla o el granulado en forma de un comprimido o una gragea.

65

5 El vehículo apropiado puede incluir, en particular, un relleno, por ejemplo, azúcar, tal como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, un agente de celulosa y/o fosfato de calcio, tal como fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, y un agente de acoplamiento, por ejemplo, pastas de almidón que usan almidones de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, y si fuera necesario, un agente disgregante, por ejemplo, los almidones mencionados anteriormente, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, por ejemplo, alginato de sodio.

10 Los aditivos incluyen, en particular, un agente de control de flujo y un lubricante, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o su sal, por ejemplo, estearato de magnesio, o calcio y/o polietilenglicol. Se proporciona un recubrimiento gastrorresistente apropiado a un núcleo de gragea, y, en particular, una solución de azúcar concentrada que incluye goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio en un disolvente orgánico apropiado o una mezcla de disolventes, o se usa una solución agitada, o, para formar el recubrimiento gastrorresistente, se puede usar una solución con agente de celulosa apropiado, tal como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

15 Otros agentes farmacéuticos administrados por vía oral incluyen agentes de cápsula y cápsulas rellenas en seco fabricadas de gelatina, y cápsulas selladas blandas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. La cápsula rellena en seco puede incluir un ingrediente activo en forma particulada, por ejemplo, un relleno, tal como lactosa, un agente de acoplamiento, tal como almidones, y/o un modificador, como talco o estearato de magnesio, y una mezcla con un estabilizante si fuera apropiado. En la cápsula blanda, el ingrediente activo se disuelve o suspende en un líquido apropiado, por ejemplo, aceite fijo, aceite de vaselina o polietilenglicol líquido, y se puede añadir un estabilizante en el mismo.

20 Una formulación para su administración parenteral incluye una solución acuosa estéril, una solución no acuosa, una suspensión, una emulsión, un agente de liofilización, un supositorio. La formulación para su administración parenteral puede ser una inyección eficaz por diversos procedimientos, por ejemplo, intravenoso, intrarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmico y subcutáneo, preferentemente el procedimiento intravenoso. El líquido es preferentemente una solución acuosa isotónica o una suspensión que se puede preparar a partir de un agente de liofilización que incluya el ingrediente activo solo o en combinación de un vehículo farmacéuticamente aceptable antes de su uso. El agente farmacéutico se puede esterilizar y/o puede incluir aditivos, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para controlar la presión osmótica y/o tampones.

25 En particular, como la solución no acuosa y la suspensión, se pueden usar propilenglicol, polietilenglicol, grasas vegetales, tales como aceite de oliva, éster inyectable, tal como oleato de etilo y similares. Como objeto del supositorio, se pueden usar witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, laurina, gelatina de glicerol y similares.

30 En un aspecto de la presente divulgación, el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable puede prevenir, tratar o retrasar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiopatía amiloide cerebral, trastornos relacionados con el deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, degeneración neuronal relacionada con la enfermedad de Alzheimer, demencia degenerativa, demencia en ancianos, demencia senil, demencia cerebrovascular, demencia alcohólica, demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson, trastorno de tics y una enfermedad relacionada con el amiloide  $\beta$ , como degeneración ganglionar corticobasal.

35 En un aspecto de la presente invención, se puede usar el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable para la indicación reivindicada administrando una dosis de 0,1 mg/kg/día a 1000 mg/kg/día, específicamente una dosis de 1 mg/kg/día a 500 mg/kg/día, más específicamente una dosis de 10 mg/kg/día a 100 mg/kg/día a un animal de sangre caliente de 75 kg.

40 En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar con un intervalo de administración de 1 a 3 veces por semana, en particular, de 1 a 2 veces por semana.

45 La dosis y el intervalo de administración del agonista de GPCR19 para su uso en la presente invención pueden variar diversos factores, por ejemplo, condiciones individuales, tales como disponibilidad y duración del ingrediente activo, un procedimiento de administración, sexo, edad y peso de los animales de sangre caliente y otra gravedad de las enfermedades y similares. La vía de administración específica y la dosis se pueden seleccionar por un médico/veterinario a cargo de acuerdo con los rasgos característicos de un objetivo que se vaya a administrar, es decir, condiciones tales como la edad, el peso, el grado de actividad de la enfermedad y el estado físico.

La presente invención puede ser una formulación en una forma en la que al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un potenciador cognitivo, un potenciador de la memoria y un inhibidor de la colinesterasa se mezcla con el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable.

5 Más en particular, el agonista de GPCR19 de acuerdo con la presente invención se puede administrar en una combinación/mezcla con otros fármacos para prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer o demencia. En consecuencia, la presente divulgación incluye además un procedimiento de tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia que incluye un tratamiento de combinación del agonista de GPCR19 y un agente de prevención/tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o demencia diferente.

10 La presente invención se refiere a una composición alimenticia, que incluye taurodesoxicolato de sodio como un ingrediente activo para su uso en la prevención o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer.

15 En un aspecto de la presente divulgación, el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable se puede usar para prevenir, tratar o retrasar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiopatía amiloide cerebral, trastornos relacionados con el deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, degeneración neuronal relacionada con la enfermedad de Alzheimer, demencia degenerativa, demencia en ancianos, demencia senil, demencia cerebrovascular, demencia alcohólica, demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson, trastorno de tics y una enfermedad relacionada con el amiloide  $\beta$ , como degeneración ganglionar corticobasal.

20 En la presente divulgación, "que incluye como ingrediente activo" significa incluir en un intervalo de capacidad que tenga un efecto de prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer o demencia, y el intervalo de capacidad se puede cambiar de acuerdo con la gravedad y una formulación, y el número de tiempos de aplicación se pueden cambiar de acuerdo con la edad, el peso y la constitución de un objetivo.

25 En la presente divulgación, "tratamiento" incluye la recuperación parcial, mejora y alivio de la enfermedad de Alzheimer o demencia, así como la recuperación completa de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o demencia como resultado obtenido aplicando la composición farmacéutica de la presente divulgación a un objetivo con enfermedad de Alzheimer o demencia.

30 En la presente divulgación, "prevención" significa prevenir que los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o demencia se generen con antelación suprimiendo o bloqueando los síntomas, incluyendo trastornos cognitivos, trastornos del comportamiento, crisis nerviosa craneal, y similares, aplicando la composición farmacéutica de la presente divulgación al objetivo con enfermedad de Alzheimer o demencia.

35 Además, en la presente divulgación, "mejora" significa que incluye la reducción, prevención o tratamiento de los síntomas.

Además, en la presente invención, "ingrediente activo" significa un ingrediente que tiene actividad solo o que tiene actividad conjuntamente con un vehículo sin actividad propia.

40 La composición farmacéutica para su uso en la presente invención se administra mediante una dosis farmacéuticamente eficaz, y, en la presente invención, la expresión "dosis farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad que sea suficiente para tratar las enfermedades en una proporción razonable beneficio/riesgo aplicable al tratamiento médico o mejora, y se puede determinar un nivel de dosis eficaz de acuerdo con elementos que incluyan una clase de enfermedad del paciente, la gravedad, edad y sexo del paciente, la actividad de un fármaco, sensibilidad a un fármaco, un momento de administración, una vía de administración, y una tasa de emisión, duración del tratamiento, y fármacos usados simultáneamente y otros elementos bien conocidos en el campo médico.

45 En la presente divulgación, el término "objetivo" significa todos los animales, incluyendo el ser humano, en los que ya se ha provocado o se va a provocar la enfermedad de Alzheimer o demencia, y la composición que incluye el agonista de GPCR19 o taurodesoxicolato de sodio o su derivado de acuerdo con la presente divulgación se administra al objetivo para prevenir y mejorar eficazmente la enfermedad.

50 Además, la presente divulgación proporciona un procedimiento para prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia, incluyendo la administración de un agonista del receptor acoplado a proteína G 19 (GPCR19) o su sal farmacéuticamente aceptable a un objetivo con enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia.

55 El objetivo significa todos los animales, incluyendo el ser humano, en los que ya se ha provocado o se va a provocar la enfermedad de Alzheimer o demencia, y preferentemente incluye seres humanos, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos y perros.

La administración significa introducir un material predeterminado en un objetivo, incluyendo el ser humano, por un procedimiento apropiado, y el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral a través de cualquier vía general que pueda alcanzar un tejido diana o administrar por vía parenteral (por ejemplo, aplicación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o tópica), y el ingrediente activo se puede administrar por cualquier dispositivo que se pueda dirigir a una célula diana, y preferentemente administrar por un procedimiento de inyección subcutánea.

El tratamiento incluye la recuperación parcial, mejora y alivio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o demencia, así como la recuperación completa de la enfermedad de Alzheimer o demencia como resultado obtenido aplicando el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación a un objetivo con enfermedad de Alzheimer o demencia.

La prevención significa prevenir que los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o demencia se provoquen con antelación suprimiendo o bloqueando los síntomas, incluyendo trastornos cognitivos, trastornos del comportamiento, crisis nerviosa craneal, y similares, aplicando el agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación al objetivo con enfermedad de Alzheimer o demencia o a un objetivo con salud. La mejora significa la reducción, prevención o tratamiento de los síntomas.

Además, la presente divulgación proporciona un uso de un agonista del receptor acoplado a proteína G 19 (GPCR19) o su sal farmacéuticamente aceptable que se va a usar como una composición farmacéutica para prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia.

Además, la presente divulgación proporciona un uso de un agonista del receptor acoplado a proteína G 19 (GPCR19) o su sal farmacéuticamente aceptable que se va a usar como una composición alimenticia para prevenir, tratar o retrasar la enfermedad de Alzheimer o demencia.

El agonista de GPCR19 o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención tiene un efecto de mejorar los trastornos cognitivos y de comportamiento sin perjudicar a la salud de los objetivos cuando se administra a los objetivos y se puede usar como la composición farmacéutica o la composición alimenticia para prevenir la enfermedad de Alzheimer o demencia o retrasar o tratar la progresión de la enfermedad en los objetivos con la enfermedad suprimiendo la apoptosis del tejido del cerebro, potenciando la inmunidad y reduciendo la formación de una placa de amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ).

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle a través de los siguientes ejemplos.

Ejemplo experimental 1. Análisis del cambio en el peso y diferencia de comportamiento mediante taurodesoxicolato de sodio en el modelo de ratón con Alzheimer (5xFAD)

[Procedimiento Experimental] Se le inyectó 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control (sin un gen de Alzheimer) y a un ratón con Alzheimer (4 por grupo) dos veces a la semana y un total de 20 veces para medir los cambios en el peso de los ratones. El resultado experimental se ilustra en la FIG. 1. Como resultado experimental, no se presentó ningún rápido cambio en el peso del ratón por la administración del fármaco en un grupo con administración de taurodesoxicolato de sodio. Se puede observar que la administración de taurodesoxicolato de sodio no perjudica a la salud del animal.

[Procedimiento experimental: laberinto acuático de Morris] Se instaló una plataforma fabricada de acrílico con un diámetro de 10 cm en un depósito de agua circular que tenía un tamaño de diámetro X ALTURA = 150 CM X 80 CM Y SE INSTALÓ UNA CÁMARA EN EL CENTRO DEL DEPÓSITO DE AGUA EN EL TECHO DONDE SE DISPUSO EL DEPÓSITO DE AGUA. Alrededor del depósito de agua, se dispusieron una pista horizontal, una pista de rejilla vertical y una pista de objeto circular, respectivamente. Para la preparación experimental, el depósito de agua se rellenó con agua a aproximadamente 26 °C hasta una altura de aproximadamente 1 cm desde la parte superior de la plataforma y se disolvió una pintura al agua blanca.

En el primer día experimental, el ratón se sumergió en una posición del depósito de agua preparado y nadó durante 3 minutos y, a continuación, se incitó a que se dirigiera a la localización de la plataforma con la mano de un experimentador después de 3 minutos y se dejó durante 1 minuto en la plataforma. Después de 1 minuto, el ratón se sacó y se cubrió con ambas manos y se colocó de nuevo en una jaula después de 1 minuto. Este procedimiento se repitió tres veces. Desde el segundo día experimental, el ratón se sumergió en una posición ("primera posición") del depósito de agua preparado y se registró un tiempo hasta que el ratón descubrió la plataforma. Incluso después de 90 segundos, cuando el ratón no encontró la plataforma, el experimentador incitó al ratón a que se dirigiera a la localización de la plataforma con una mano y cuando el ratón se dispuso en la plataforma, el ratón se dejó durante 30 segundos y, a continuación, el ratón se sacó y se cubrió con ambas manos y, a continuación, se dejó durante 1 minuto. Después de 1 minuto, se repitió el procedimiento en dos posiciones diferentes ("la segunda posición" y "la tercera posición") del depósito de agua y, por último, el procedimiento se repitió de nuevo en la "primera posición". El procedimiento se repitió todos los días hasta que

disminuyó una diferencia entre los grupos de ratones. En el día experimental final, el ratón se sumergió en el depósito de agua después de retirar la plataforma en el depósito de agua y se grabó un video durante 90 segundos y, a continuación, se analizaron una trayectoria en movimiento y el número de veces de paso de la plataforma del ratón en el depósito de agua, una latencia de tiempo de la localización de la plataforma y similares usando un programa informático de análisis.

Después de que se le inyectara 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer (4 por grupo) dos veces a la semana y un total de 20 veces, se ilustró un resultado de la evaluación de una capacidad de aprendizaje espacial a través de un experimento con el laberinto acuático en la FIG. 2. Se verificó que el tiempo requerido cuando el ratón con Alzheimer descubrió la plataforma se acortó administrando el fármaco de taurodesoxicolato de sodio.

Después de que se le inyectara 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer (más de 10 por grupo) dos veces a la semana y un total de 20 veces, se realizó un seguimiento del patrón de comportamiento de un ratón en el depósito de agua sin la plataforma. Una imagen representativa del resultado del seguimiento del movimiento del ratón en el depósito de agua sin la plataforma se ilustró en la FIG. 3. En el grupo de ratones con administración de taurodesoxicolato de sodio, se observó más activamente el patrón de movimiento a la posición de la plataforma.

En el experimento anterior, el resultado de medir el número de veces que el ratón cruzó la localización de la plataforma y una latencia de tiempo en la localización de la plataforma se ilustró en la FIG. 4 y en el grupo de ratones con administración de taurodesoxicolato de sodio se verificó que el grado de memorización de la plataforma era alto. En una prueba con sonda, como resultado de comparar el número de veces que el ratón para cada grupo experimental cruzó la localización de la plataforma y la latencia de tiempo, durante la administración de taurodesoxicolato de sodio, el número de veces que cruzó la localización de la plataforma y la latencia de tiempo se incrementaron significativamente.

Ejemplo experimental 2. Análisis del cambio en el tejido del cerebro por taurodesoxicolato de sodio en el modelo animal con Alzheimer (5xFAD)

[Procedimiento experimental: tinción fluorescente de tejido] Un ratón se anestesió, se fijaron las extremidades y, a continuación, el ratón se disecó con tijeras y pinzas para exponer el corazón. La aurícula superior derecha se disecó ligeramente con las tijeras y se perforó, se colocó una aguja en el ventrículo izquierdo y se inyectó y perfundió PBS. Cuando los colores del vaso sanguíneo y de los órganos se volvieron blancos, se reemplazó e inyectó una solución de paraformaldehído (PFA) al 4 % hasta que se produjo la contracción muscular y las plantas estaban duras. Se extrajo el cerebro disecando el cuello con unas tijeras, retirando el cuero cabelludo, disecando el músculo, retirándolo desde el extremo usando pinzas y tijeras, disecando a lo largo de la porción central del cráneo y, a continuación, aplastando ambos huesecillos del oído. El cerebro, el cerebelo y el mielencéfalo se separaron, se dispusieron en PFA, se sometieron a reacción durante 20 horas, se transfirieron a sacarosa al 30 % y se sometieron a reacción durante 3 días. El tejido se disecó con un grosor de 30  $\mu$ m usando un micrótopo en estado congelado a través de un compuesto de OCT. El fragmento de tejido disecado se fijó al portaobjetos usando un cepillo y se bloqueó para prevenir una unión de anticuerpo no específico, y, a continuación, se sometió a reacción con un anticuerpo específico (acoplado con fluorescencia) con respecto a una proteína que se va a informar. En el portaobjetos teñido, se verificó el grado fluorescente usando un microscopio confocal y, a continuación, se fotografió la imagen. La imagen fotografiada se convirtió en valores numéricos midiendo la intensidad fluorescente para cada fluorescencia por un programa informático de análisis.

Después de que se le inyectara 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer (3 por grupo) dos veces a la semana y un total de 20 veces, la microglía y astrocitos, que fueron grupos de células que provocaron la reacción inflamatoria con la placa de amiloide  $\beta$  que provoca la inflamación en la corteza frontal y el tejido del hipocampo en el cerebro del ratón. Los resultados se ilustraron en las FIGS. 5 y 6. Como resultado experimental, la formación de la placa de amiloide  $\beta$  y la distribución de células de microglía y astrocitos en la corteza frontal en el cerebro se redujeron significativamente administrando taurodesoxicolato de sodio y la distribución de células de astrocitos en el área del hipocampo del cerebro se redujo significativamente.

La FIG. 7 ilustra un resultado de la expresión con tinción fluorescente de iNOS, que produce ERO, que presenta citotoxicidad en el área de la corteza frontal en el cerebro del ratón después de que se le inyectara 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón con Alzheimer (3 por grupo) dos veces a la semana y un total de 20 veces. La expresión de iNOS en el área de la corteza frontal en el cerebro se redujo significativamente administrando taurodesoxicolato de sodio.

Se extrajo el tejido del cerebro del modelo de ratón con Alzheimer al que se le ha administrado el fármaco y se midió una reducción de la lesión, tal como una lesión apoptótica, en la corteza frontal y en el área del hipocampo por tinción fluorescente y el resultado se ilustró en la FIG. 8. Se administró PBS o taurodesoxicolato de sodio al ratón con Alzheimer y una región dañada por apoptosis en la corteza frontal del ratón que había recibido la



administración se analizó por tinción de TUNEL. Como resultado experimental, la región apoptótica en el tejido del cerebro se redujo administrando taurodesoxicolato de sodio.

5 Ejemplo experimental 3: Análisis del cambio en el hemoderivado por taurodesoxicolato de sodio en el modelo animal con Alzheimer

[Procedimiento experimental: análisis de sangre] La sangre se obtuvo del ratón por extracción de sangre cardíaca o extracción de sangre orbital. Para analizar la sustancia inflamatoria, la sangre obtenida se dejó durante 2 horas a temperatura ambiente y se centrifugó, se tomó el sobrenadante, y cada sustancia inflamatoria se analizó de forma cuantitativa usando un kit y equipo para bioplex. Para analizar las células bioquímicas y hematopoyéticas, la sangre obtenida se colocó en un tubo o recipiente apropiado y se aplicó a un analizador bioquímico y un analizador hemático, respectivamente, para obtener datos.

15 La FIG. 9 ilustra un resultado de analizar una sustancia inflamatoria en la sangre extrayendo la sangre del ratón después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio a un ratón de control y a un ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces. Como resultado de comparar las cantidades de citocinas en la sangre de ratón para cada grupo experimental, se presentó que se incrementaba una cantidad de CCL3 en la sangre en el grupo de ratones con administración de taurodesoxicolato de sodio.

20 Después de que se le inyecta 1 mg/kg de PBS o taurodesoxicolato de sodio al ratón de control y al ratón con Alzheimer dos veces por semana y un total de 20 veces, se extrajo la sangre del ratón y, a continuación, se analizaron los componentes bioquímicos en la sangre. El resultado se ilustró en la FIG. 10. Como resultado de comparar las cantidades de metabolitos en la sangre de ratón para cada grupo experimental, se presentó que se incrementaba una cantidad de glucosa en la sangre en el grupo de ratones con administración de taurodesoxicolato de sodio.

A continuación, se ejemplificarán los ejemplos de preparación de las formulaciones respectivas de acuerdo con la presente invención. Los siguientes ejemplos de preparación simplemente son para ayudar a entender la implementación de la presente divulgación y son solo de referencia.

30 Ejemplo de preparación 1. Preparación del polvo

Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

35 Sacarosa, 100 mg

Talco, 10 mg

40 Los ingredientes se pulverizaron y se mezclaron y, a continuación, se envasaron en una bolsa hermética para preparar el polvo.

Ejemplo de preparación 2. Preparación del comprimido

45 Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

Almidón, 100 mg

Sacarosa, 100 mg

50 Estearato de magnesio, 2 mg

Los ingredientes se mezclaron y se comprimieron de acuerdo con un procedimiento general de preparación de comprimidos para preparar el comprimido.

55 Ejemplo de preparación 3. Preparación de la cápsula

Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

60 Celulosa cristalina, 3 mg

Lactosa, 15 mg

Estearato de magnesio, 1 mg

65 Los ingredientes se mezclaron y, a continuación, una cápsula de gelatina se rellenó con ellos de acuerdo con un procedimiento general de preparación de la cápsula para preparar la cápsula.

Ejemplo de preparación 4. Preparación del granulado

5 Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

Extracto de soja, 50 mg

Glucosa, 200 mg

10 Almidón, 500 mg

Los ingredientes se mezclaron y, a continuación, se añadieron a 100 ml de etanol al 30 %, se secaron a 60 °C para formar granulados y, a continuación, se envasaron en una bolsa para preparar los granulados.

15 Ejemplo de preparación 5. Preparación de la pastilla

Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

20 Lactosa, 1500 mg

Glicerina, 1500 mg

Almidón, 980 mg

25 Los ingredientes se mezclaron y, a continuación, se prepararon 4 g por 1 pastilla de acuerdo con un procedimiento general de preparación de las pastillas.

Ejemplo de preparación 6. Preparación de la inyección

30 Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

Manitol, 180 mg

35 Agua para inyectables destilada estéril, 2970 mg

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O, 30 mg

40 Los ingredientes se mezclaron con el contenido de ingredientes por 1 ampolla (2 ml) de acuerdo con un procedimiento general de preparación de la inyección para preparar la inyección.

Ejemplo de preparación 7. Preparación de la solución

Taurodesoxicolato de sodio, 10 mg

45 Glucosa isomerizada 10.000 mg

Manitol, 5000 mg

50 Cantidad adecuada de agua purificada

Los ingredientes se disolvieron en agua purificada de acuerdo con un procedimiento general de preparación de la solución, se les añadió el sabor apropiado y, a continuación, se rellenó un frasco con ellos, que se había esterilizado para preparar la solución.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un agonista de GPCR19 para su uso en el tratamiento o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.
- 10 **2.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 se formula en formas de formulaciones orales, rectales, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, subcutáneas, intranasales y percutáneas.
- 15 **3.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 se formula para administrarse con una dosis de 0,1 mg/kg/día a 1000 mg/kg/día.
- 20 **4.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 se formula para administrarse con una dosis de 1 mg/kg/día a 500 mg/kg/día.
- 25 **5.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 se formula para administrarse con una dosis de 10 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.
- 30 **6.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 se administra de 1 a 3 veces por semana.
- 7.** El agonista de GPCR19 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un potenciador cognitivo, un potenciador de la memoria y un inhibidor de la colinesterasa se mezcla con el agonista de GPCR19.
- 8.** Una composición alimenticia, que incluye taurodesoxicolato de sodio como un ingrediente activo para su uso en la prevención o retraso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer o de demencia seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve o síntomas de déficit de atención relacionado con la enfermedad de Alzheimer.

Fig.1

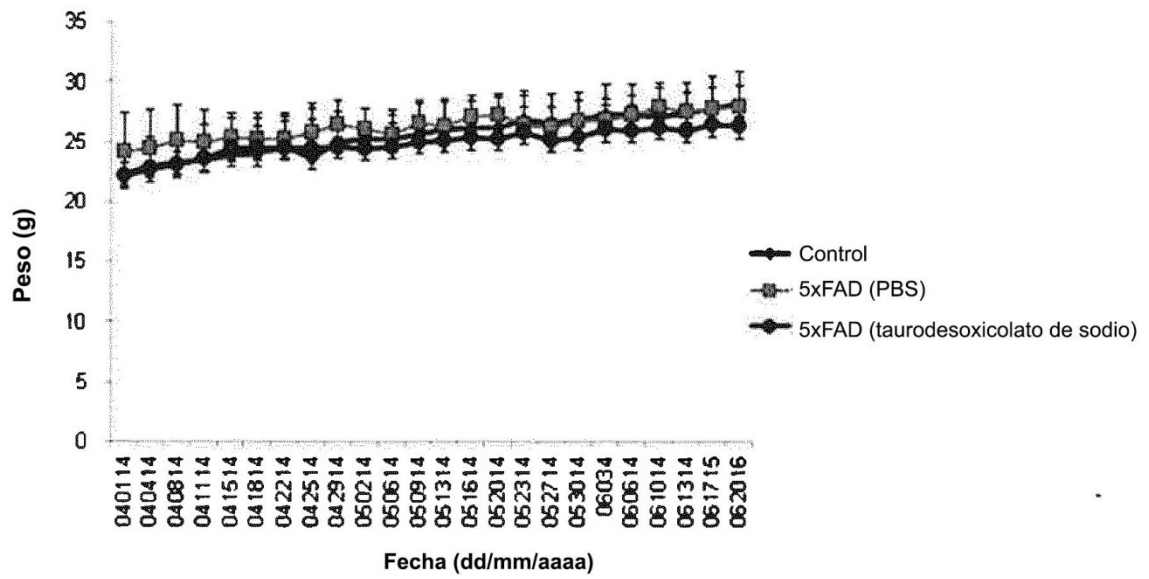


Fig.2

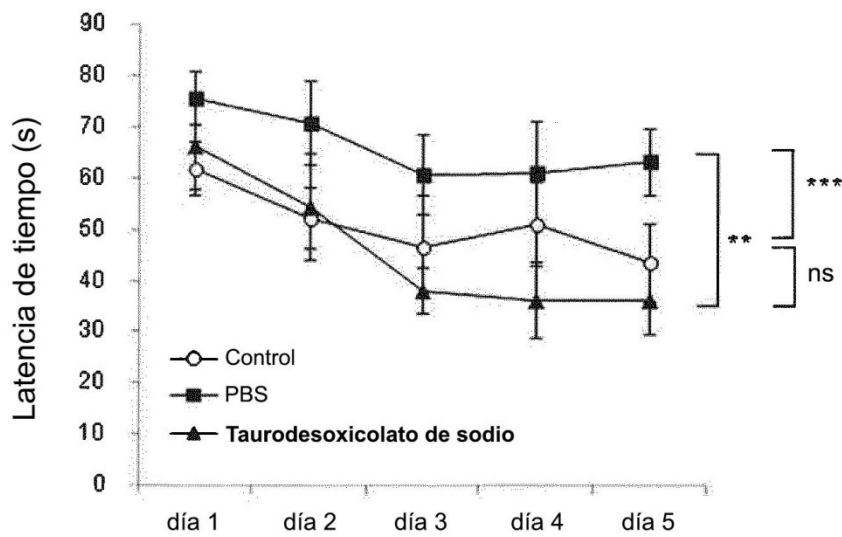


Fig.3

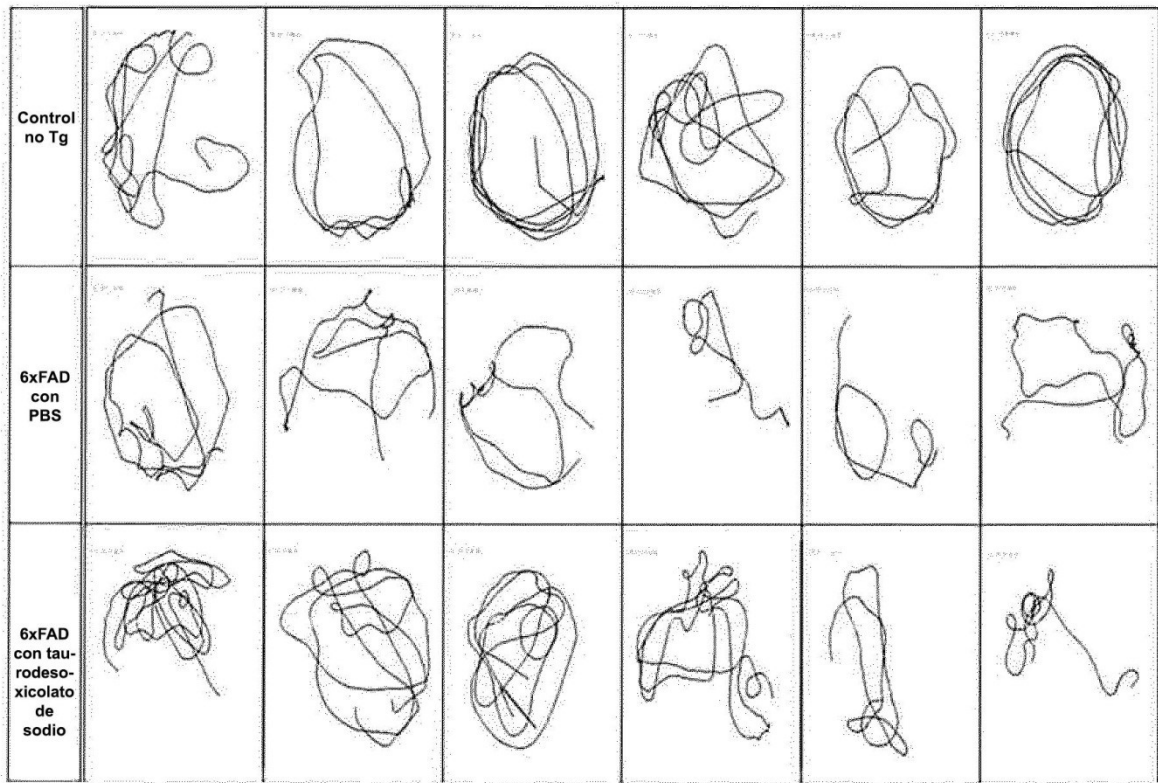


Fig.4

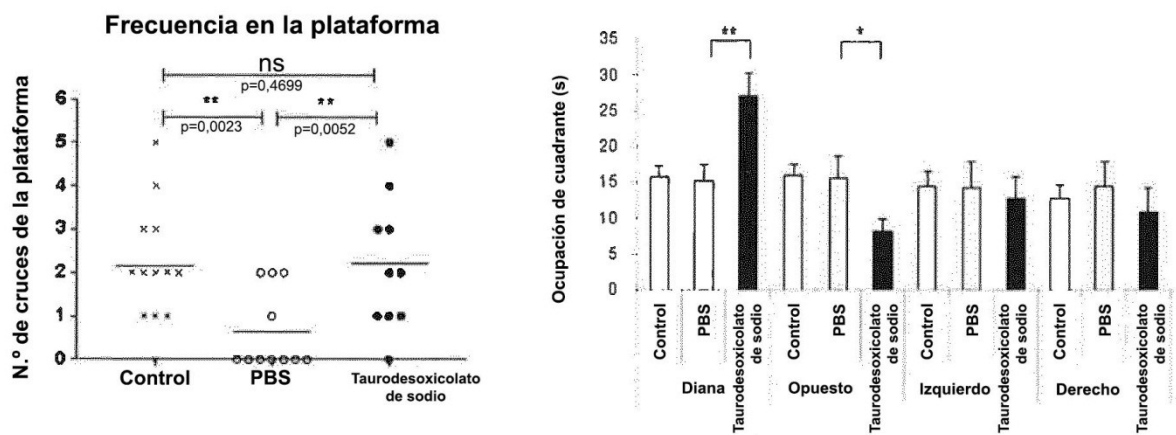


Fig.5

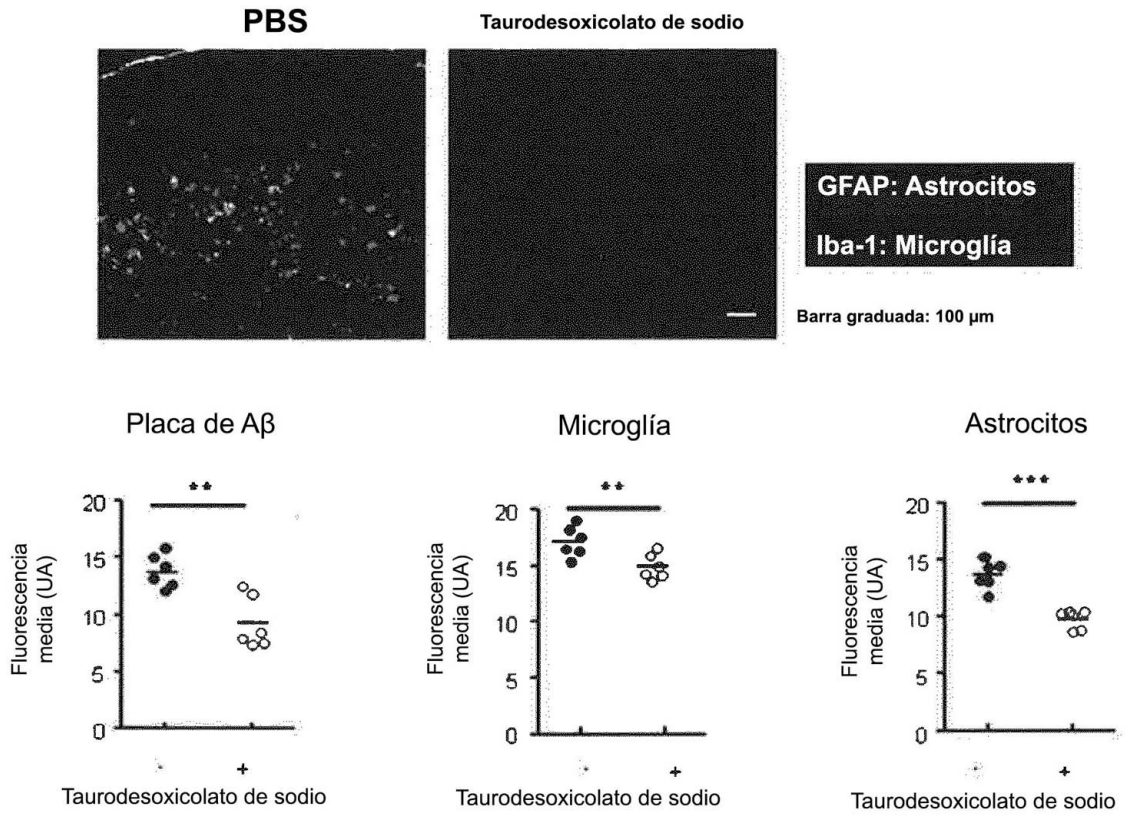


Fig.6

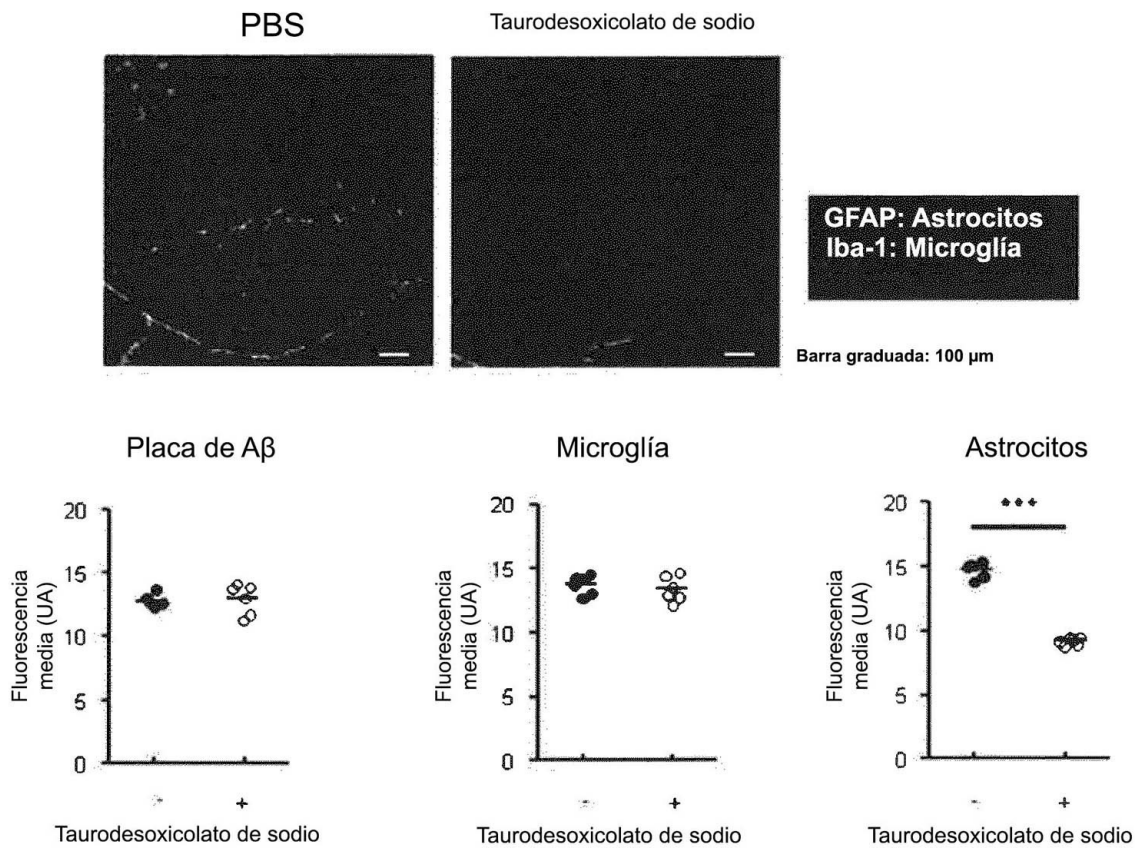


Fig.7

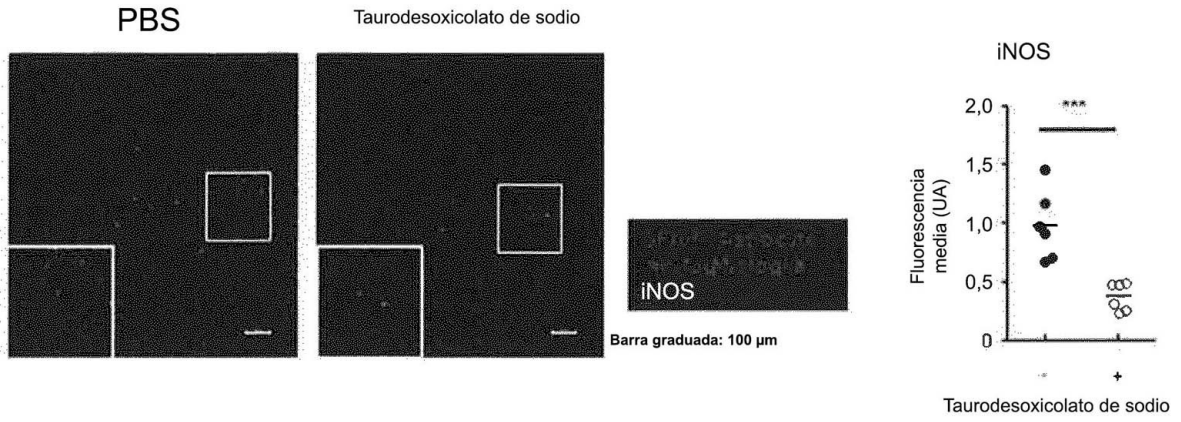


Fig.8

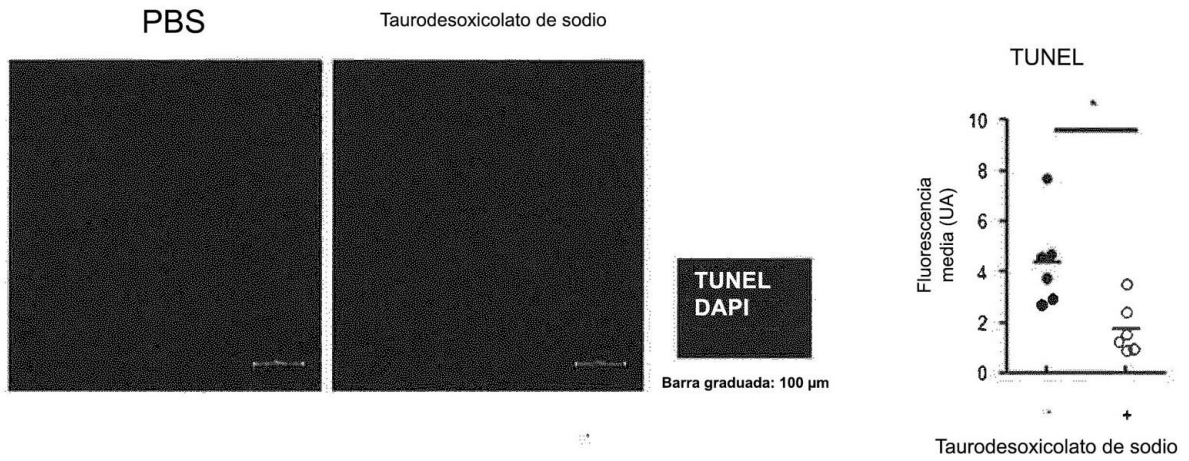


Fig.9

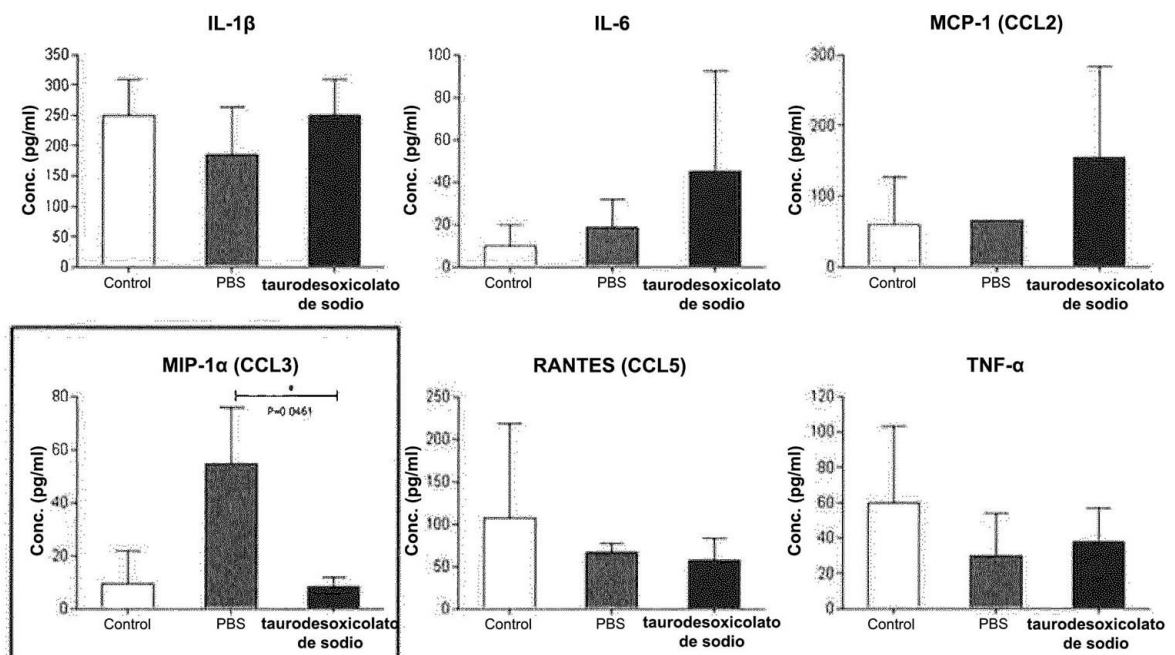


Fig.10

