

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 292**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2019** **E 19020318 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024** **EP 3741370**

54 Título: **Rebamipida para su uso en la prevención de sinucleinopatías**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.05.2025

73 Titular/es:

SQUARE POWER LTD (100.00%)
2nd Floor, 9 Chapel Place
London EC2A 3DQ, GB

72 Inventor/es:

Renuncia a mención

74 Agente/Representante:

CAMACHO PINA, Piedad

Observaciones:

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

ES 3 018 292 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

Rebamipida para su uso en la prevención de sinucleinopatías

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a rebamipida para su uso en un método de tratamiento preventivo de una sinucleinopatía.

10 **Antecedentes de la técnica**

[0002] Las sinucleinopatías son trastornos neurodegenerativos asociados con la presencia de cuerpos de Lewy formados por agregados de alfa-sinucleína en neuronas cerebrales. Se sabe que los oligómeros y agregados de alfa-sinucleína contribuyen a la muerte de las neuronas, mientras que las neuronas dependientes de dopamina se ven afectadas predominantemente por este mecanismo. Sin embargo, existen mecanismos adicionales de muerte neuronal que están implicados en las sinucleinopatías, tales como la enfermedad de Parkinson, incluyendo estrés oxidativo, agregación de proteínas, actividad mitocondrial reducida, disfunciones del sistema proteosómico y lisosómico.

[0003] La alfa-sinucleína es una proteína de función desconocida que se encuentra principalmente en el tejido neural. Se encuentra en las neuronas cerebrales, así como en el sistema neural entérico. La alfa-sinucleína es una proteína intrínsecamente desordenada; se supone que contiene una mezcla de hélice alfa no estructurada y confórmeros ricos en lámina beta en equilibrio. La agregación de alfa-sinucleína y la formación de cuerpos de Lewy está relacionada con el aumento en la proporción de confórmero beta (Kingwell K. (2017) Nat Rev Drug Discov; 16(6):371-373). Se sugirió que la alfa-sinucleína agregada formada en el sistema neural entérico puede entrar en el cerebro a través del nervio vago y participar en o causar la formación de cuerpos de Lewy (Holmqvist S *et al.* (2014) Acta Neuropathol; 128(6):805,830-820).

[0004] Se descubrió que uno de los mecanismos del plegamiento erróneo de la alfa-sinucleína que desencadena la formación de agregados podría estar asociado con pequeños defectos de la pared intestinal que a veces se denominan permeabilidad intestinal aumentada, incluyendo inflamación crónica subclínica (inflamación de bajo grado) de la pared intestinal (Perez-Pardo P. *et al.* (2017) Curr Behav Neurosci Rep; 4(4):361-368, Perez-Pardo P. *et al.* (2017) Eur J Pharmacol; 817:86-95). Estos hallazgos están respaldados además por el hecho de que una proporción de pacientes con enfermedad de Parkinson padece durante muchos años antes del inicio de la enfermedad estreñimiento crónico y gastroparesia, que son manifestaciones típicas de pequeños defectos de la pared intestinal (permeabilidad intestinal aumentada). Sin embargo, existen varios otros mecanismos que causan un plegamiento erróneo de alfa-sinucleína, incluyendo, por ejemplo, mutaciones del gen que codifica alfa-sinucleína o una falta de chaperonas que previenen el plegamiento erróneo patológico.

[0005] El tratamiento actual de la enfermedad de Parkinson, la sinucleinopatía más común, se centra en la suplementación de dopamina (precursor de dopamina levodopa), agonistas de dopamina e inhibidores de MAO-B que previenen el metabolismo de la dopamina. Se estima que aproximadamente 10 millones de personas en todo el mundo viven con la enfermedad de Parkinson. Es deseable proporcionar opciones adicionales para el tratamiento, o incluso mejor, para la prevención de la enfermedad de Parkinson y alfa-sinucleinopatías adicionales, para retrasar o prevenir la aparición de la enfermedad y para abordar los grupos de pacientes relevantes.

[0006] La rebamipida, que es químicamente ácido 2-[(4-clorobenzoil)amino]-3-(2-oxo-1H-quinolin-4-il)propanoico, se usa para el tratamiento de gastritis y úlceras gastroduodenales. Su mecanismo de acción se refiere a la defensa de la mucosa, eliminación de radicales libres y activación temporal de genes que codifican la ciclooxigenasa-2. Recientemente, se ha descrito la mitigación de las deficiencias en la función mitocondrial y la bioenergética con patología de alfa-sinucleína en el modelo de hemiparkinsonismo inducido por 6-OHDA en ratas (Mishra A, Krishnamurthy S. (2019) Neurotox Res; 35(3):542-562).

55 **Divulgación de la invención**

[0007] En el marco de la presente invención, los inventores han descubierto que la rebamipida es capaz de prevenir y/o reducir el progreso de las sinucleinopatías. Los inventores han observado en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson que el principio activo es capaz de prevenir la agregación de alfa-sinucleína y, por lo tanto, previene el desarrollo de sinucleinopatías. El supuesto mecanismo de acción se basa probablemente en la capacidad de la rebamipida para inducir la producción de mucina en el intestino, suprimir la inflamación y restaurar la función de las uniones estrechas de las células epiteliales. Esto conduce a la recuperación del intestino y su función adecuada, dando como resultado una permeabilidad reducida de la pared intestinal, que a su vez no permite que sustancias extrañas no deseadas pasen al cuerpo propiamente dicho, donde desencadenarían procesos que conducen al plegamiento erróneo de la alfa-sinucleína y su agregación en el sistema neural entérico. Dado que la transferencia de estos

agregados al cerebro por medio del nervio vago conduce a la aparición de los cuerpos de Lewy y al inicio de la enfermedad de Parkinson, prevenir su formación normalizando la permeabilidad intestinal constituye una estrategia prometedora en el tratamiento de alfa-sinucleinopatías, deteniéndolas en su inicio.

5 **[0008]** Por tanto, la presente invención proporciona rebamipida para su uso en un método de tratamiento preventivo de una sinucleinopatía en personas que padecen permeabilidad intestinal aumentada o en personas que corren el riesgo de permeabilidad intestinal aumentada.

10 **[0009]** Las sinucleinopatías son trastornos provocados por agregados de alfa-sinucleína que forman cuerpos de Lewy. En particular, las sinucleinopatías incluyen enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica. En una realización preferida, la sinucleinopatía es enfermedad de Parkinson.

15 **[0010]** “Prevención” o “tratamiento preventivo” se entenderá en el presente documento como prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad. También pretende incluir retrasar la progresión de la enfermedad. En tal caso, se administra rebamipida a un paciente que está en una fase inicial o temprana de la enfermedad que va a tratarse para ralentizar su progresión.

20 **[0011]** La presente invención proporciona rebamipida para su uso en un método de tratamiento preventivo de una sinucleinopatía en personas que padecen permeabilidad intestinal aumentada o en personas que corren el riesgo de permeabilidad intestinal aumentada, por ejemplo, debido a anamnesis familiar o debido a la exposición a condiciones o sustancias que inducen una permeabilidad intestinal aumentada. Se prefiere particularmente que la rebamipida sea para su uso en un método de prevención de la enfermedad de Parkinson, en personas que padecen permeabilidad intestinal aumentada o en personas que corren el riesgo de permeabilidad intestinal aumentada.

25 **[0012]** En un aspecto de la invención, se proporciona rebamipida para su uso en un método de tratamiento reductor de la progresión de sinucleinopatías en personas que se encuentran en una fase inicial o temprana de una sinucleinopatía y que padecen una permeabilidad intestinal aumentada o en personas que corren el riesgo de una permeabilidad intestinal aumentada. El tratamiento reductor de la progresión debe entenderse como retraso, reducción o detención de la progresión de la sinucleinopatía.

30 **[0013]** “Permeabilidad intestinal aumentada” se usa en el presente documento como un término que designa pequeños defectos de la pared intestinal, incluidos los provocados por inflamación crónica subclínica (inflamación de bajo grado) de la pared intestinal. Estos defectos de la pared intestinal pueden manifestarse, por ejemplo, por estreñimiento crónico o gastroparesia. La permeabilidad intestinal aumentada puede diagnosticarse usando pruebas específicas, tales como la prueba de lactulosa-manitol (prueba LAMA; por ejemplo, Sequeira I.R. *et al.* (2014) PLoS One; 9(6):e99256), una prueba A-1-AT, o prueba de zonulina. Normalmente, la permeabilidad intestinal aumentada es la permeabilidad de la pared intestinal a partículas que tienen un tamaño de más de 4 angstroms de radio.

40 **[0014]** Las sustancias que inducen una permeabilidad intestinal aumentada incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ketorolaco, etodolaco, indometacina, tolmetina, piroxicam, meloxicam e inhibidores selectivos de COX-2 tales como celecoxib y etoricoxib; alcohol; nicotina; aditivos alimentarios; antibióticos; y agentes quimioterápicos. Por lo tanto, la coadministración simultánea o secuencial de rebamipida con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes quimioterápicos o antibióticos puede prevenir o retrasar la aparición de sinucleinopatías provocadas por la administración de estos medicamentos. El uso profiláctico de la rebamipida también puede ser útil en personas adictas al alcohol, nicotina u otras drogas. El término “adicción”, como se usa en el presente documento, pretende incluir cualquier consumo, que no es necesario por razones médicas y conduce a dependencia y/o alteraciones de la salud, incluida la inflamación de bajo grado de la pared intestinal.

50 **[0015]** Las condiciones que inducen una permeabilidad intestinal aumentada están relacionadas con estrés, dieta desequilibrada, infecciones bacterianas, virales o parasitarias y diversos tratamientos médicos. Tales afecciones en particular incluyen gastritis inducida por estrés, intoxicación alimentaria, desequilibrio de ácidos cólicos, secreción gástrica de HCl y pepsina, diarrea no infecciosa, radioterapia, quimioterapia, alteración infecciosa o posinfecciosa de la mucosa GIT, disbiosis (por ejemplo, inducida por tratamiento con antibióticos).

55 **[0016]** Las personas que padecen una permeabilidad intestinal aumentada normalmente padecen al menos una afección seleccionada de inflamación de bajo grado de la pared intestinal, estreñimiento crónico o gastroparesia.

60 **[0017]** En las indicaciones terapéuticas descritas en la presente invención, la rebamipida puede usarse preferiblemente en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas, grageas, gránulos, microgránulos (bolsas), comprimidos o películas orodispersables, comprimidos sublinguales, comprimidos triturados, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, enjuagues bucales, enjuagues; o en formas farmacéuticas rectales tales como supositorios y enemas. Preferiblemente, la forma farmacéutica oral tal como comprimidos, cápsulas, grageas y gránulos puede ser una forma con liberación entérica, tal como liberación sostenida entérica o liberación controlada entérica.

65

[0018] Las formas farmacéuticas pueden contener al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes/agentes de hinchamiento, solubilizantes, agentes de liberación entérica, componentes mucoadhesivos, agentes de liberación sostenida, conservantes, recubrimientos y colorantes. Tales excipientes se conocen en la técnica de la formulación farmacéutica, y el experto es capaz de seleccionar excipientes adecuados para las formas farmacéuticas relevantes.

[0019] Los métodos adecuados para preparar las formas y composiciones farmacéuticas incluyen los procesos de granulación en húmedo o granulación en seco del principio activo con las sustancias y componentes auxiliares, u homogeneización directa del principio activo con las sustancias y componentes auxiliares.

[0020] Las cargas pueden seleccionarse preferiblemente de alcoholes sacáridos (tales como manitol, sorbitol, xilitol), lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa, celulosa silicificada, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de calcio, sacarosa y sulfato de calcio. Las cargas pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 5 al 90 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0021] Los aglutinantes pueden seleccionarse preferiblemente de almidón, almidón pregelatinizado, povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa. Los aglutinantes pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 1 al 20 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0022] Los lubricantes pueden seleccionarse preferiblemente de estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol y estearil fumarato de sodio. Los lubricantes pueden estar presentes preferiblemente en una cantidad de hasta el 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0023] Los deslizantes pueden seleccionarse preferiblemente de sílice, talco y laurilsulfato de sodio. Los deslizantes pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 0,5 a 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0024] Los agentes de hinchamiento y/o disgregantes pueden seleccionarse preferiblemente de crospovidona, copovidona, povidona, croscarmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilalmidón de sodio. Los agentes de hinchamiento/disgregantes pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 1 al 50 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0025] Los solubilizantes pueden seleccionarse preferiblemente de poloxámero, laurilsulfato de sodio, polisorbato, glicéridos oleicos polioxilados, monoestearato de glicerol y ciclodextrinas. Los solubilizantes pueden estar presentes preferiblemente en una cantidad de hasta el 30 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0026] Los agentes de liberación entérica pueden seleccionarse preferiblemente de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo), acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ésteres de ácido aleurítico. Los agentes de liberación entérica pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 2 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0027] Los componentes mucoadhesivos pueden seleccionarse preferiblemente de alginato de propilenglicol, alginato de sodio, alginato de calcio, alginato de potasio, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa de sodio, poli(ácido acrílico), poli(óxido de etileno), povidona y copovidona. Los componentes mucoadhesivos pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 5 al 70 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0028] Los agentes de liberación sostenida pueden seleccionarse preferiblemente de celulosa y éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, metilcelulosa, poli(acetato de vinilo), ácido alginico, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, alginato de calcio, alginato de potasio, polimetacrilatos, goma guar, goma xantana, carragenina, aceite de ricino, cera de abejas, cera de carnauba, palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerol, behenato de glicerol, alcohol estearílico, poli(ácido acrílico). Los agentes de liberación sostenida pueden estar presentes preferiblemente en la cantidad del 5 al 70 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0029] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oral puede contener además un componente farmacéuticamente aceptable capaz de formar dióxido de carbono al entrar en contacto con los jugos gástricos, tal componente puede seleccionarse preferiblemente de carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos; y puede estar presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 1 al 50 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0030] Una dosis diaria típica de rebamipida puede variar desde 1 hasta 5000 mg para un ser humano promedio (70 kg de peso), más preferiblemente desde 50 hasta 2500 mg, incluso más preferiblemente desde 100 hasta 1000 mg, y lo más preferiblemente desde 300 hasta 500 mg. Cuando se calcula la dosis diaria con respecto al peso corporal de la persona, la dosis típica varía desde 15 µg/kg/día hasta 70 mg/kg/día, más preferiblemente desde

750 µg/kg/día hasta 35 mg/kg/día, incluso más preferiblemente desde 1,5 mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día, y lo más preferiblemente desde 4 mg/kg/día hasta 7 mg/kg/día.

[0031] Cuando se administra la formulación de liberación inmediata de rebamipida, la dosis diaria se divide normalmente en varias dosis, que se administran por separado. La dosis diaria puede dividirse en de dos a seis dosis separadas tomadas dos veces al día o tres veces al día o cuatro veces al día o cinco veces al día o seis veces al día. En una realización preferida, la dosis diaria se divide en tres dosis separadas administradas tres veces al día, por ejemplo, una dosis de 100 mg administrada tres veces al día. Alternativamente, toda la dosis diaria puede tomarse de una vez, especialmente si está en forma de una formulación de liberación sostenida, por ejemplo, una dosis de 300 mg administrada una vez al día.

Ejemplos para llevar a cabo la invención

[0032] La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN), la estructura de ganglios basales en el cerebro. La acinesia, el temblor y la rigidez pertenecen a sus síntomas típicos, pero inespecíficos. Aunque existen diversas herramientas y enfoques de diagnóstico, incluidos métodos de obtención de imágenes del cerebro o pruebas funcionales, la prueba de diagnóstico se basa en cambios microanatómicos patognomónicos representados básicamente por el hallazgo *post mortem* de "cuerpos de Lewy" (LB). Los LB son formaciones compuestas por alfa-sinucleína, una proteína que se ha sugerido como uno de los elementos clave dentro del desarrollo de la EP. La acumulación y agregación de la alfa-sinucleína alterada en el cerebro está relacionada con otros cambios patológicos que implican disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, desregulación de factores tróficos y múltiples mecanismos neuroinflamatorios. Por lo tanto, la aparición de los depósitos de alfa-sinucleína puede ir acompañada de marcadores inflamatorios aumentados, que se observó en estudios previos con animales.

[0033] El aumento de la permeabilidad intestinal puede conducir a una fuga de diversas sustancias (tales como toxinas bacterianas y xenobióticos), que normalmente no pueden atravesar la pared intestinal, desde el intestino hacia el cuerpo propiamente dicho, que pueden desencadenar la síntesis de alfa-sinucleína plegada erróneamente en la pared entérica y su transferencia al cerebro por medio del nervio vago. El aumento de la permeabilidad intestinal es una consecuencia típica de la disfunción epitelial provocada por todo tipo de inflamación entérica. Por lo tanto, la inducción del proceso inflamatorio puede usarse para establecer modelos de enfermedad. Para modelar tal situación en animales, se ha sugerido el modelo de β -sitosterol β -D-glucósido (BSSG), ya que el consumo de neurotoxinas de la dieta derivadas de las semillas de cícaras se ha vinculado con el complejo de demencia de ELA-parkinsonismo del grupo de enfermedades neurológicas de Guam (ELA-PDC) en seres humanos. Cuando se alimentan a roedores, la harina de cícaras desencadena un desarrollo progresivo de déficits neurológicos, con características conductuales y celulares que se aproximan estrechamente a las observadas en pacientes. Además de las propiedades neurotóxicas, BSSG interactúa directamente con el epitelio. Afloja las uniones estrechas en la mucosa por medio del aumento de los niveles de calcio intracelular y, por lo tanto, aumenta la permeabilidad del epitelio.

[0034] Se usaron ratas macho Sprague Dawley en un estudio realizado durante 10 meses. Los animales se pusieron en la dieta basal que consistía en BSSG, 3 mg/día, 5 dosis semanales p.o. en el mes 1 al mes 4. Se dividieron en tres grupos: grupo A - aplicación de rebamipida 30 mg/kg/día, aplicada p.o. dentro de la alimentación estándar 4 semanas antes de la exposición a BSSG, y en el mes 1 - mes 10; grupo B - aplicación de rebamipida 200 mg/kg/día, aplicada p.o. dentro de la alimentación estándar 4 semanas antes de la exposición a BSSG, y en el mes 1 - mes 10; y grupo C - placebo, aplicado p.o. dentro de la alimentación estándar 4 semanas antes de la exposición a BSSG; y en el mes 1 - mes 4.

Tabla 1: El programa de estudio global

Procedimiento	Duración	Notas
Fase de inducción del tratamiento	4 semanas	Rebamipida administrada a los grupos A y B
Fase de exposición/tratamiento	Meses 0-4 (4 meses)	Exposición continua a BSSG
		Tratamiento con rebamipida (grupos A y B) Placebo (grupo C)
Fase de seguimiento	Meses 4-10	Pruebas intermedias funcionales y de laboratorio Tratamiento con rebamipida (grupos A y B)
Análisis provisional 1	4 ^o mes	Sacrificio del subgrupo de animales, pruebas provisionales (incl. prueba de permeabilidad del GIT)
Análisis provisional 2	7 ^o mes	Sacrificio del subgrupo de animales, pruebas provisionales (incl. prueba de permeabilidad del GIT)
Cierre	En el mes 10	Sacrificio del resto de los animales, sección, pruebas finales

[0035] Los parámetros observados:

1. Análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado de sustancia negra
2. Análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado intestinal
3. Análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado de bulbo olfativo
4. Pruebas motoras funcionales
5. Pruebas conductuales funcionales
6. Pruebas de permeabilidad de la mucosa gastrointestinal
7. Marcadores inflamatorios en la sustancia negra (niveles de TNF- α , IL-6, etc.)
8. Marcadores inflamatorios en suero (niveles de TNF- α , IL-6, etc.)
9. Prueba de disfunción olfativa
10. Prueba retiniana
11. Tasa de mortalidad

[0036] Análisis provisional 1 en el mes 4 para investigar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa: después de la prueba de disfunción olfativa *in vivo*, se sacrifica un subgrupo de animales en cada grupo experimental. Se realizan análisis *post mortem* de alfa-sinucleína, análisis histológico del bulbo olfativo, muestras de secciones de intestino y marcadores inflamatorios en muestras de sangre. Adicionalmente, se realizó la prueba de permeabilidad de la mucosa gastrointestinal.

[0037] Análisis provisional 2 en el mes 7 para investigar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa: después de pruebas *in vivo* (locomoción, coordinación y pruebas olfativas) se sacrifica un subgrupo de animales en cada grupo experimental. Se realizan análisis *post mortem* de alfa-sinucleína, análisis histológico de neuronas del SN, bulbo olfativo, muestras de secciones de intestino, marcadores inflamatorios en secciones de cerebro o muestras de sangre. Adicionalmente, se realiza la prueba de permeabilidad de la mucosa gastrointestinal.

[0038] Análisis final en el mes 10 para investigar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa: después de pruebas *in vivo* (locomoción, coordinación y cognitiva), se sacrifica un subgrupo de animales en cada grupo experimental. Se realizan análisis *post mortem* de alfa-sinucleína, análisis histológico de neuronas del SN, bulbo olfativo y/o intestino. Además, se miden marcadores inflamatorios tales como TNF- α , IL-6, etc. en muestras de sección de cerebro y suero.

[0039] Los resultados preliminares obtenidos del estudio indican una diferencia significativa entre los grupos tratados con placebo y rebamipida. Los animales tratados con placebo desarrollaron progresivamente déficits motores y cognitivos. La disfunción olfativa fue el déficit conductual más temprano que pudo observarse tan pronto como en el mes 4 y continuó hasta el final del estudio sin signos de recuperación, incluso después de que terminara la exposición a BSSG. Las deficiencias motoras aparecieron aproximadamente el mes 6 y continuaron empeorando durante el curso del estudio. El análisis histológico mostró que los agregados de alfa-sinucleína aparecieron ya en el mes 4 y continuaron extendiéndose en varios tejidos en los siguientes meses.

[0040] Los animales tratados con rebamipida mostraron una mejora significativa en los parámetros sometidos a prueba, incluidas las pruebas funcionales. Curiosamente, los agregados de alfa-sinucleína también se redujeron en comparación con el grupo de placebo.

[0041] Para evaluar la eficacia global de la rebamipida en la enfermedad de Parkinson, se calculó una puntuación de EP acumulada. Los siguientes parámetros ponderados se consideraron en el análisis: análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado de sustancia negra, análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado intestinal, análisis cuantitativo de α -sinucleína plegada erróneamente en lisado de bulbo olfativo, pruebas motoras funcionales, ensayos conductuales funcionales, pruebas de permeabilidad de la mucosa gastrointestinal, marcadores inflamatorios en la sustancia negra (niveles de TNF- α , IL-6, etc.), marcadores inflamatorios en suero (niveles de TNF- α , IL-6, etc.), prueba de disfunción olfativa, prueba retiniana y tasa de mortalidad. Por lo tanto, la puntuación de EP acumulada representa el estado de la enfermedad y su mejora sugiere eficacia.

- 5 **[0042]** Los resultados de la puntuación de EP acumulada en el grupo tratado con rebamipida fueron más del 20 % mejores en comparación con el grupo de placebo, lo que sugiere una mejora significativa en el manejo de la enfermedad. Puede concluirse que la rebamipida suprime la intoxicación por BSSG, presumiblemente al disminuir la permeabilidad de la mucosa gastrointestinal y, por lo tanto, previene o al menos retrasa la aparición de los síntomas y marcadores correspondientes a la enfermedad de Parkinson como un representante de las sinucleinopatías.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Rebamipida para su uso en un método de tratamiento preventivo de una sinucleinopatía en personas que padecen permeabilidad intestinal aumentada o en personas que corren el riesgo de permeabilidad intestinal aumentada.
- 10 2. Rebamipida para su uso según la reivindicación 1, en donde las personas que padecen permeabilidad intestinal aumentada son personas que padecen al menos una afección seleccionada de inflamación de bajo grado de la pared intestinal, estreñimiento crónico o gastroparesia.
- 15 3. Rebamipida para su uso según la reivindicación 1, en donde las personas en riesgo de permeabilidad intestinal aumentada son personas que padecen estrés, dieta desequilibrada, infección bacteriana, viral o parasitaria.
- 20 4. Rebamipida para su uso según la reivindicación 1, en donde las personas en riesgo de permeabilidad intestinal aumentada son personas expuestas a al menos una sustancia seleccionada de: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, nicotina, aditivos alimentarios, agentes quimioterápicos y antibióticos.
- 25 5. Rebamipida para su uso según la reivindicación 4, en donde la rebamipida se coadministra simultánea o secuencialmente con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, agente quimioterápico o antibiótico.
- 30 6. Rebamipida para su uso según la reivindicación 4, en donde la rebamipida se administra a una persona adicta al alcohol, la nicotina u otra droga.
- 35 7. Rebamipida para su uso según la reivindicación 1, en donde las personas en riesgo de permeabilidad intestinal aumentada son personas que padecen o están expuestas a al menos una afección seleccionada de: gastritis inducida por estrés, intoxicación alimentaria, desequilibrio de ácidos cólicos, secreción gástrica de HCl y pepsina, diarrea no infecciosa, radioterapia, quimioterapia, alteración infecciosa o posinfecciosa de la mucosa GIT, disbiosis.
- 40 8. Rebamipida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sinucleinopatía se selecciona de enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica.
- 45 9. Rebamipida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sinucleinopatía es la enfermedad de Parkinson.
- 50 10. Rebamipida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la rebamipida se administra en una forma farmacéutica oral, preferiblemente seleccionada de comprimidos, cápsulas, grageas, gránulos, microgránulos (bolsas), comprimidos o películas orodispersables, comprimidos sublinguales, comprimidos triturados, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, enjuagues bucales, enjuagues; o en una forma farmacéutica rectal, preferiblemente seleccionada de supositorios y enemas.
11. Rebamipida para su uso según la reivindicación 10, en donde la forma farmacéutica oral es una forma con liberación entérica, preferiblemente liberación sostenida entérica o liberación controlada entérica.
12. Rebamipida para su uso según la reivindicación 10, en donde la forma farmacéutica contiene rebamipida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes/agentes de hinchamiento, solubilizantes, agentes de liberación entérica, componentes mucoadhesivos, agentes de liberación sostenida, conservantes, recubrimientos y colorantes.
13. Rebamipida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la rebamipida se administra en una dosis diaria de 1 a 5000 mg, más preferiblemente desde 50 hasta 2500 mg, incluso más preferiblemente desde 100 hasta 1000 mg, y lo más preferiblemente desde 300 hasta 500 mg.