

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 478**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2018** **PCT/JP2018/018483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019** **WO19082428**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2018** **E 18870872 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3701956**

54 Título: **Agente profiláctico y/o terapéutico para la demencia**

30 Prioridad:

27.10.2017 JP 2017208376

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

20.11.2024

73 Titular/es:

H2 GLOBAL GROUP S.R.O. (100.0%)
Muglinovská 154/73
Muglinov, 712 00 Ostrava, CZ

72 Inventor/es:

ONO, HIROHISA;
NISHIJIMA, YOJI;
OHTA, SHIGEO y
ASADA, TAKASHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 988 478 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

Agente profiláctico y/o terapéutico para la demencia

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para la demencia.

10 **Técnica antecedente**

Ejemplos de agentes terapéuticos para la demencia, particularmente la demencia de tipo Alzheimer, incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), y estos agentes farmacéuticos solo mejoran temporalmente las funciones neuronales y no proporcionan una terapia radical. Por lo tanto, en la fase moderada o más severa, estos agentes se vuelven menos eficaces y la función cognitiva disminuye más rápidamente. En esta fase, el deterioro de la función cognitiva no puede abordarse con los métodos de tratamiento existentes y los pacientes tienden a recibir tratamiento como demencia grave en hospitales o centros de atención.

Entretanto, recientemente se ha descubierto que el hidrógeno tiene diversas acciones además de la capacidad antioxidante convencional y ya se han publicado muchos informes adicionales sobre su efecto y seguridad (Bibliografía de patentes 1). La bibliografía de patentes 2 proporciona una composición farmacéutica de tipo inhalatorio para la enfermedad de Alzheimer y un método de preparación de la misma, que comprende un primer gas y un medicamento atomizado. El primer gas comprende hidrógeno. La concentración en volumen de hidrógeno en la composición farmacéutica de tipo inhalatorio está entre el 2 y el 96 %. El medicamento atomizado se selecciona de un grupo que comprende hidrogenotartrato de rivastigmina, clorhidrato de donepezilo, bromhidrato de galantamina, memantina y cualquier combinación de los mismos.

La Bibliografía no relacionada con patentes 1 informa de que la solución salina rica en hidrógeno reduce el estrés oxidativo y la inflamación mediante la inhibición de la activación de JNK y NF-κB en un modelo de rata de enfermedad de Alzheimer inducida por beta amiloide. La Bibliografía no relacionada con patentes 2 informa de que la solución salina rica en hidrógeno mejora la función de la memoria en un modelo de rata de enfermedad de Alzheimer inducida por beta amiloide mediante la reducción del estrés oxidativo.

Listado de citas35 **Bibliografía de patentes**

Bibliografía de patentes 1: Publicación Internacional n.º WO 2007/021034 (también publicada como EP 1 946 762)
Bibliografía de patentes 2: Publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2015/0272867

40 **Bibliografía no relacionada con patentes**

Bibliografía no relacionada con patentes 1: Wang, C. et al., Neuroscience Letters 2011; 491:127-132
Bibliografía no relacionada con patentes 2: Li, J. et al., Brain Research 2010; 1328:152-161

45 **Sumario de la invención****Problema técnico**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para la demencia.

Solución al problema

Los presentes inventores han hecho que un paciente inhale gas hidrógeno para administrar una mayor cantidad de hidrógeno y, como resultado, han tratado con éxito una demencia moderada y grave, lo que ha llevado a la realización de la presente invención.

La presente invención proporciona gas hidrógeno para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer en un paciente en el que ya no se puede manifestar un efecto terapéutico de los inhibidores de la colinesterasa y/o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), como se define en las reivindicaciones.

La descripción de la presente solicitud se refiere a la divulgación de la solicitud de patente japonesa n.º 2017-208376, en la que se basa la prioridad de la presente solicitud. Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, es posible tratar la demencia.

Breve descripción de los dibujos

[Figuras 1a a 1c] Las figuras 1a a 1c muestran cambios en ADAS-cog y VSRAD en un grupo de tratamiento (seis pacientes) después de finalizar un periodo de tratamiento de 6 meses (a-c). ADAS es una prueba de función cognitiva, en la que se considera que el síntoma mejora cuando la puntuación disminuye. VSRAD es inspección de imágenes, en la que se examinan los grados de encogimiento cerebral mediante resonancia magnética, comparados entre contemporáneos, y se puntúan. La flecha en cada figura indica el momento en el que se inicia el tratamiento con hidrógeno.

[Figuras 1d a 1f] Las figuras 1d a 1f muestran cambios en ADAS-cog y VSRAD en un grupo de tratamiento (seis pacientes) después de finalizar un periodo de tratamiento de 6 meses (d-f). ADAS-cog representa una prueba de función cognitiva, en la que se considera que el síntoma mejora cuando la puntuación disminuye. VSRAD es inspección de imágenes, en la que se examinan los grados de encogimiento cerebral mediante resonancia magnética, comparados entre contemporáneos, y se puntúan. La flecha en cada figura indica el momento en el que se inicia el tratamiento con hidrógeno.

[Figura 2] La figura 2 muestra cambios en ADAS-cog y VSRAD de casos de control (dos pacientes) después de finalizar un periodo de observación de 6 meses. La flecha en cada figura indica un momento en el que se aumenta al máximo la cantidad de un agente antidemencia, si no es el máximo, se intensifica el tratamiento no hidrogenado que es la aceleración de la rehabilitación (principalmente la mejora de la marcha mediante el uso de barras paralelas o con la ayuda de un andador, capacitación en el uso del baño o similares).

[Figuras 3a a 3e] Las figuras 3a a 3e son diagramas que muestran los resultados del análisis de las puntuaciones ADAS-cog de 11 pacientes con demencia a los que se administró gas H_2 (primero). Las figuras 3a a 3e muestran cambios en función del tiempo de las puntuaciones ADAS-cog de los pacientes a a e. La línea continua y la línea discontinua representan los periodos de tratamiento con H_2 y tratamiento con Li_2CO_3 , respectivamente. En el tratamiento con H_2 del paciente b, el tratamiento se suspendió temporalmente y luego se reanudó, por lo que se tuvo en cuenta un efecto al finalizar el primer tratamiento con H_2 .

[Figuras 3f a 3k] Las figuras 3f a 3k son diagramas que muestran los resultados del análisis de las puntuaciones ADAS-cog de 11 pacientes con demencia a los que se administró gas H_2 (f-k). Las figuras 3f a 3k muestran cambios en función del tiempo en las puntuaciones ADAS-cog de los pacientes f a k. La línea continua y la línea discontinua representan los periodos de tratamiento con H_2 y tratamiento con Li_2CO_3 , respectivamente.

Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

La presente invención proporciona gas hidrógeno para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer, como se define en las reivindicaciones, que también se denomina "el agente terapéutico" de la presente invención.

Con el agente terapéutico de la presente invención, se pueden mejorar las funciones cognitivas en la demencia humana moderada y grave y prevenir o retrasar el avance hacia la demencia.

La demencia es un síntoma o afección causada por la desintegración de células nerviosas en el cerebro debido a una enfermedad. El progreso de la demencia deteriora la comprensión y el juicio, lo que provoca perturbaciones en la vida social y cotidiana. La demencia incluye la demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, como se reivindica), demencia con cuerpos de Lewy (no se reivindica explícitamente) y demencia vascular (no se reivindica explícitamente).

El agente terapéutico de la presente invención se utiliza para hacer que un ser humano inhale gas hidrógeno del 1 al 18,5 % (v/v) durante 1 hora dos o más veces al día. Es eficaz utilizar el agente terapéutico de manera que un ser humano inhale gas hidrógeno del 3 al 4 % (v/v) durante 1 hora dos veces al día.

El caudal de gas hidrógeno inhalado puede ser de 4 a 6 litros/min, y preferiblemente es de 6 a 8 litros/min para pacientes que tienen hiperpnea.

En la administración de gas hidrógeno, se puede hacer que el paciente se ponga una máscara de aspiración e inhale el gas hidrógeno a través de la boca y la nariz. Como alternativa, un paciente puede entrar en un espacio herméticamente cerrado (por ejemplo, una cámara o compartimento herméticamente cerrado) provisto de gas hidrógeno y respirar allí para inhalar el gas hidrógeno.

Preferiblemente, el gas hidrógeno se inhala con aire y/o gas oxígeno añadido al gas hidrógeno. La adición de gas oxígeno reduce el efecto secundario del agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención, lo que conduce a una mejora de la seguridad. El gas oxígeno se puede añadir en una cantidad aproximadamente igual a 1/2 veces la cantidad de gas hidrógeno. El gas hidrógeno se puede mezclar con gas distinto del aire y el gas oxígeno (por ejemplo, gas inerte tal como el gas nitrógeno, gas helio o gas argón, o gas anestésico tal como el gas de la risa).

- También se divulga, pero no se reivindica explícitamente, un aparato para prevenir y/o tratar la demencia, que comprende un recipiente que comprende gas hidrógeno, una unidad de aspiración de gas y un tubo para suministrar el gas del recipiente a la unidad de aspiración de gas. El recipiente es, por ejemplo, un cilindro de gas hidrógeno. La unidad de aspiración de gas es, por ejemplo, una máscara de aspiración o una cámara o compartimento herméticamente sellado. El aparato puede comprender además un recipiente que comprende gas, tal como gas oxígeno, gas inerte, aire o gas anestésico, y en este caso, el gas hidrógeno y el otro gas (gas oxígeno, gas inerte, aire, gas anestésico o similar) se pueden suministrar a la unidad de aspiración de gas por separado o después de mezclarlos. Por ejemplo, se puede conectar una bolsa de aspiración de gas que contiene gas hidrógeno directamente a la máscara de aspiración y suministrarse con gas hidrógeno desde un cilindro de gas que contiene gas hidrógeno.
- El gas se suministra a la unidad de aspiración de gas a través de un tubo y se administra a un paciente. Aparatos que comprenden un recipiente que contiene gas hidrógeno, una unidad de aspiración de gas y un tubo para suministrar el gas del recipiente a la unidad de aspiración de gas se describen en las patentes japonesas n.º 5091364, n.º 5100911, n.º 5900688 y similares, y se pueden utilizar estos aparatos o modificaciones de los mismos.
- La administración de gas hidrógeno disminuye significativamente la puntuación ADAS-cog (Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer-Subescala Cognitiva). La ADAS-cog, que es un método para evaluar la función cognitiva, evalúa 11 elementos: Tarea de recuerdo inmediato de palabras, Nombrar objetos y dedos, Seguir órdenes, Praxis constructiva, Praxis ideacional, Orientación, Tarea de reconocimiento de palabras, Recordar las instrucciones de la prueba, Lenguaje hablado, Comprensión, Dificultad para encontrar palabras. La puntuación varía de 0 a 70 puntos, y cuanto mayor sea la puntuación, más grave será la demencia de tipo Alzheimer. Se ha notificado que el donepezilo (nombre comercial: Aricept), aprobado farmacéuticamente como agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, disminuye la puntuación ADAS-cog en 2 a 3 puntos después de 2 a 3 meses tras su administración, y cuando el tratamiento disminuye la puntuación ADAS-cog en 3 o más puntos, se determina que el tratamiento es útil para mejorar la función cognitiva.
- Cuando el agente terapéutico para la demencia de acuerdo con la presente invención, que comprende gas hidrógeno como principio activo, se administra durante 3 a 12 meses, por ejemplo 6 meses, la puntuación ADAS-cog se puede reducir en al menos 2 puntos, preferiblemente al menos 3 puntos, más preferiblemente 3,4 puntos, de la que había al inicio de la administración. La puntuación ADAS-cog se puede reducir en al menos 4 puntos, preferiblemente al menos 5 puntos, más preferiblemente al menos 6 puntos, esencialmente preferiblemente 8,5 puntos, de la peor puntuación debido a un cambio en función del tiempo durante el periodo de tratamiento.
- Se puede obtener un efecto de mejora sobre la demencia en al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 %, más preferiblemente al menos el 90 % de los pacientes a los que se les administra el agente terapéutico para la demencia de acuerdo con la presente invención, que comprende gas hidrógeno como principio activo.
- La inhalación de gas hidrógeno muestra un efecto de mejora para pacientes con demencia de tipo Alzheimer en los que ya no se puede demostrar un efecto terapéutico de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) aprobados farmacéuticamente como agentes terapéuticos para la demencia de tipo Alzheimer. Por lo tanto, el gas hidrógeno muestra un efecto a través de un mecanismo de acción diferente al del efecto terapéutico de los inhibidores de la colinesterasa y/o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Ejemplos

- La presente invención se describirá con más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y en la **Descripción de la invención** detallada en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

[Ejemplo 1]

Casos en cuestión

- Pacientes (pacientes ambulatorios en Iryohojin Shadanshinwakai Nishijima Byoin (Numazu-shi, Shizuoka)) en los que se produjo un deterioro rápido (deterioro de 3 o más puntos en 1 año) en una prueba de función cognitiva tal como MMSE o ADAS-cog, a pesar de que se utilizaron cuatro agentes existentes para la demencia durante un largo periodo de tiempo, y no se logra una mejora con otros métodos de tratamiento ordinarios. El uso combinado de fármacos antihipertensivos, medicamentos antilipémicos, agentes terapéuticos para enfermedades cardíacas, anticoagulantes, preparaciones antiplaquetarias, agentes psicotrópicos, agentes hepatoprotectores, agentes renales, diversos suplementos nutricionales, todos los agentes antidemencia aprobados por el gobierno y similares que se han administrado hasta ahora no está limitado.
- Casos no aplicables

Pacientes que se considera que tienen dificultades para inhalar repetidamente gas hidrógeno durante un largo periodo de tiempo debido a una enfermedad médica grave, enfermedad torácica crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o similares), inflamación de la boca o similares.

5 Método de tratamiento

Se inhala gas hidrógeno aproximadamente del 3 al 4 % a través de una máscara de inhalación de oxígeno normal o similar durante 1 hora dos veces al día (mañana y noche) mediante una respiración normal. También se examina la seguridad de la inhalación prolongada de aire que incorpora solo hidrógeno, y se añade oxígeno en una cantidad de aproximadamente la mitad (1/2 veces) de la cantidad de hidrógeno, de modo que se suprime el desarrollo de hipoxemia debido a la inhalación únicamente de gas mezclado de hidrógeno y aire para mejorar la seguridad de la inhalación de gas hidrógeno. Además, se minimiza la cantidad de oxígeno activo que se genera al suministrar una cantidad excesiva de oxígeno a los tejidos afectados (por ejemplo, lesiones por infarto cerebral e infarto cardíaco y tejidos enfermos de demencia) que no pueden utilizar oxígeno debido al daño tisular existente. Se han notificado muchos casos en los que el hidrógeno generalmente reduce la cantidad de dichos radicales oxidantes, y el hidrógeno no reacciona con las moléculas de oxígeno en ausencia de un catalizador.

Evaluación del efecto clínico

20 Prueba de demencia mediante cuestionario cara a cara

a. Casos efectivos

Pacientes en los que se determina, a partir de una puntuación en la prueba de función cognitiva ADAS-cog, que se logra un efecto terapéutico.

(1) Pacientes en los que la tendencia al deterioro en la puntuación ADAS que comenzó antes del tratamiento continuó en la fase inicial durante el periodo de tratamiento, pero la puntuación fue menor al finalizar el tratamiento que al inicio del mismo (= mejora clínica) (Pacientes con mejora tras deterioro temporal).

(2) Pacientes en los que no se produjo deterioro en la puntuación ADAS-cog al finalizar el periodo de tratamiento (= aproximadamente 6 meses después) (pacientes sin deterioro).

b. Casos no efectivos

Pacientes en los que se podría lograr una mejora temporal a corto plazo en la puntuación de la prueba de función cognitiva ADAS antes de finalizar el tratamiento, pero la puntuación fue peor al finalizar el tratamiento que al inicio del mismo.

Resultados del tratamiento

40 A. Grupo de tratamiento (seis pacientes)

Entre los pacientes en los que se completó el periodo de tratamiento de 6 meses, el tratamiento fue eficaz en los seis pacientes. (1)-seis pacientes. (2)-cero pacientes. Los pacientes se muestran en las figuras 1a a 1c y en las figuras 1d a 1f.

B. Casos de control (dos pacientes)

La tendencia al deterioro continuó en dos pacientes en los que se completó el periodo de observación de 6 meses. Para estos pacientes, se aumentó al máximo la cantidad de un agente antidemencia si no era el máximo, y se aplicó un tratamiento no hidrogenado para acelerar la rehabilitación (principalmente mejora de la marcha mediante el uso de barras paralelas o con la ayuda de un andador, se intensificó la capacitación en el uso del baño o similares. Los pacientes se muestran en la figura 2.

55 Análisis

La demencia se extiende por todo el mundo. Sólo en Japón, el número de pacientes con demencia es de aproximadamente 4.000.000 y aumentará a aproximadamente 7.000.000 dentro de 6 años, de manera que la morbilidad de las personas mayores de 65 años o más superará el 20 %. Hasta la fecha, muchas compañías farmacéuticas han desarrollado 200 o más agentes terapéuticos para la demencia, y algunos de ellos han sido promocionados y considerados muy prometedores y muy esperados por los expertos médicos, pero en la actualidad, no existen en absoluto agentes farmacéuticos evaluados como eficaces. Hay muchos casos en los que se espera que un agente farmacéutico tenga un efecto en experimentos con animales, pero no hay ningún efecto en los ensayos clínicos. Cabe destacar que el efecto sólo puede verificarse mediante la realización de ensayos clínicos con pacientes. En la actualidad, hay cuatro agentes farmacéuticos aprobados por el gobierno para la demencia, y todos los agentes ellos solo garantizan que en una prueba de función cognitiva llamada MMSE (la puntuación perfecta que indica un

estado normal es de 30 puntos), se produzca una mejora de la puntuación de, como mucho, unos 2 o 3 puntos en aproximadamente 1 año. A partir de entonces, no sólo no se puede obtener el efecto, sino que el deterioro se acelera hasta el punto de que la velocidad de deterioro llega a ser mayor que la velocidad de deterioro en un paciente que no ha tomado el agente antidemencia por alguna razón. La razón para esto puede ser la siguiente. Los agentes farmacéuticos actuales son inhibidores de la acetilcolinesterasa, en principio, y están destinados a suprimir la descomposición de la acetilcolina, que es un transmisor en una sinapsis que es un sitio de transmisión de estímulos nerviosos cerebrales, y por lo tanto aumentan artificialmente la concentración de acetilcolina para mejorar la función cognitiva. En consecuencia, disminuye la expresión o similar de genes que producen acetilcolina originalmente presentes en el cerebro y, como resultado, además de la producción y acumulación de sustancias tóxicas que dañan el tejido cerebral debido a, por ejemplo, perfosforilación anormal de células nerviosas, que es una causa original de la demencia, se produce una afección patológica iatrogénica, por lo que la demencia se agrava bastante. Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que tienen otro mecanismo de acción son agentes farmacéuticos que suprimen la estimulación excesiva para proteger las células nerviosas. Sin embargo, se han encontrado muchos efectos secundarios (referencia: Yu Nakamura, Japanese Journal of Biological Psychiatry, 22(4), 227-235). Por lo tanto, buscamos una sustancia que pueda tener un mecanismo de acción en sitios completamente diferentes de los de los sistemas de acetilcolinesterasa, etc., y que sea bastante segura para las personas mayores y fácil de administrar, y que sirva como agente farmacéutico que tenga múltiples acciones y se difunda en el cuerpo humano sin ser obstaculizada por barreras, obstáculos y similares, a diferencia de los agentes farmacéuticos convencionales desarrollados con la demencia como único objetivo, que llevan a una serie de fracasos. Como resultado, se descubrió que el litio y el hidrógeno eran candidatos a dicha sustancia. El litio ya se ha utilizado para la demencia en el extranjero y ha mostrado ser eficaz hasta cierto punto, pero tiene el inconveniente de generar efectos secundarios sobre los cuales la PMDA emitió una advertencia, particularmente para personas de edad avanzada. Por otro lado, se ha confirmado que el hidrógeno tiene un alto nivel de seguridad y se ha demostrado que tiene un efecto sobre una diversidad de señales celulares y genes probablemente relacionados con las causas de la demencia y sobre varios factores relacionados con la producción y eliminación de varias sustancias tóxicas en el cerebro en caso de demencia. Sin embargo, aún no se ha notificado ningún tratamiento realizado con hidrógeno en pacientes con demencia grave desde el punto de vista clínico. Se pensaba que una de las causas de esto era que el mecanismo fundamental de acción del hidrógeno, que hace que el hidrógeno sea eficaz para una gran diversidad de enfermedades como las descritas anteriormente, no puede explicarse únicamente con la acción neutralizante convencional sobre los radicales oxidantes y la capacidad preventiva de la reacción en cadena de radicales libres, y además, existe la preocupación de que el hidrógeno sea insuficiente para hacer frente a problemas difíciles en un momento tal como la corrección del plegamiento incorrecto de proteínas, la eliminación de sustancias tóxicas depositadas en el cerebro y la regeneración de tejidos cerebrales destruidos y encogidos por las sustancias tóxicas, que son necesarias para el tratamiento de la demencia. Por lo tanto, por primera vez en el mundo, realizamos un tratamiento mediante inhalación de gas hidrógeno en pacientes con demencia relativamente grave, para los que los agentes antidemencia convencionales ya no eran eficaces y la demencia se agravaba, y en consecuencia se obtuvieron buenos resultados. Se utilizó un método de inhalación teniendo en cuenta lo siguiente: el hidrógeno se descarga de los pulmones antes de llegar al cerebro en el tratamiento con hidrógeno utilizando un método convencional, tal como beber agua hidrogenada o administración intravenosa, y se necesita una gran cantidad de hidrógeno para el tratamiento de enfermedad cerebral, especialmente para el tratamiento de la demencia que requiere acciones en una gran diversidad de regiones. Además, se requería que, durante el tiempo de inhalación, los pacientes estuvieran acompañados por sus familiares, que comprueban con frecuencia la posición de la máscara y cosas similares. Los pacientes cuyos familiares no podían cumplir el requisito fueron excluidos del ensayo clínico.

[Ejemplo 2]

Selección de pacientes

Se seleccionaron pacientes basándose en los siguientes tres criterios.

(1) Se produce un deterioro de la puntuación tal que la puntuación ADAS-cog basada en la fórmula $[70 - (MMSE \times 2,33)]$ (J. Caro et al., BMC Neurol 2002;2:6.) o la puntuación ADAS-cog calculada en términos de MMSE (Mini-Examen del Estado Mental) supera 10.

(2) Al paciente se le ha diagnosticado demencia de tipo Alzheimer y ya está siendo tratado con un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), pero se produce un deterioro adicional en la puntuación ADAS-cog.

(3) El paciente no tiene una enfermedad grave de las vías respiratorias que pueda dificultar la inhalación adecuada de H_2 , tal como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonía, bronquitis o asma.

Antes de la prueba, al paciente se le administró carbonato de litio (Li_2CO_3) a 400 mg/día durante 1 semana para confirmar que las funciones renales y hepáticas estaban dentro de los rangos normales.

Por último, se seleccionaron 11 pacientes y se les trató con gas H_2 .

Tratamiento

Dado que la probabilidad de sufrir complicaciones aumenta a medida que aumenta la concentración de litio en sangre, se redujo la dosis de carbonato de litio (W.S. Waring, Toxicol Rev 2006;25:221-230.). A los pacientes del grupo de tratamiento se les administró por vía oral un comprimido de 200 mg de carbonato de litio (Li_2CO_3) (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) dos veces al día e inhalación de H_2 al 3 % dos veces al día. El periodo de prueba fue de 6 meses.

Como gas que contiene H_2 , se generó gas H_2 (3 %) que contenía oxígeno al 21 % utilizando un generador portátil de H_2 (generador de gas hidrógeno Nishijima/Ecore) (H. Ono et al., J Stroke Cerebrovasc Dis 2017;26:2587-2594.). Como se informó anteriormente, se confirmó que la concentración sanguínea aumentaba (H. Ono y col., J Stroke Cerebrovasc Dis 2017;26:2587-2594.). Dado que el carbonato de litio se utiliza como agente terapéutico para la depresión y la manía (trastorno bipolar), y se notificó que los pacientes que ingerían carbonato de litio tenían menos probabilidades de desarrollar demencia, en este ejemplo se utilizó carbonato de litio.

Evaluación

Los pacientes se evaluaron mediante un método ciego utilizando la puntuación ADAS-cog.

La prueba ADAS-cog se realizó cada 1 o 2 meses. La eficacia del tratamiento con respecto a la puntuación ADAS-cog se determinó comparando la puntuación ADAS-cog al inicio de la prueba con dos o tres pruebas durante el tratamiento.

Resultados del tratamiento

Las puntuaciones ADAS-cog de la mayoría de los pacientes mejoraron con la terapia con H_2 .

Las figuras 3a a 3e y las figuras 3f a 3k muestran perfiles de cambios en las puntuaciones ADAS-cog de los pacientes sometidos a la terapia con H_2 y la terapia con litio en combinación. Los diagramas a a k muestran los resultados respectivos para 11 pacientes. En los pacientes correspondientes a f y h, se produjo un deterioro de la puntuación poco después de finalizar la terapia combinada. Por otro lado, en los pacientes correspondientes a e e i, se produjo una mejora por H_2 incluso después de suspender la adición de litio. En los pacientes correspondientes a a, b, c, d, g y h, se produjo un deterioro (aumento continuo) en la puntuación después de que se interrumpiera el tratamiento con H_2 . Por lo tanto, se reveló que el efecto primario de la terapia combinada resultó únicamente de la inhalación de H_2 .

Al final del periodo de tratamiento con H_2 , la puntuación de cada uno de siete pacientes (c, d, f, g, h, i y j) mejoró (disminuyó) con respecto a la del inicio. La puntuación al finalizar el tratamiento con H_2 no fue tan buena como el nivel inicial, y en tres pacientes (a, b y e), se produjo un deterioro en la puntuación en una ocasión, seguido de una ligera mejora en la puntuación. Un paciente (k) no respondió. La Tabla 1 muestra los resultados del análisis de las puntuaciones ADAS-cog al inicio de la administración de gas hidrógeno, después del deterioro y tras la finalización de la administración de gas hidrógeno en 11 pacientes con demencia a los que se administró gas H_2 . Como se muestra en la Tabla 1, el promedio de las puntuaciones, incluyendo la puntuación del paciente que no respondió, fue de -3,4 (con respecto a la puntuación inicial) o de -8,5 (con respecto a la peor puntuación) al finalizar el tratamiento con H_2 .

[Tabla 1]

Paciente	Sexo	Edad	ECG	Creatina (mg/dl)	Enzimas Hep.	Diabetes	Lipidemia	Puntuación inicial: A	Peor puntuación: B	Puntuación final: C	C-A	C-B
a	F	68	Onda T	0,6	N	N	Moderada	53	62	58	5	-4
b	F	73	N	0,8	N	N	Moderada	51	58	54	3	-4
c	F	85	r-BBB	0,7	N	Leve	N	40	53	37	-3	-16
d	F	83	Onda T	0,5	N	N	N	39	42	34	-5	-8
e	M	84	N	0,6	N	N	N	35	41	37	2	-4
f	F	77	N	0,8	N	N	Leve	30	30	22	-8	-8
g	F	80	N	0,7	N	N	N	41	41	23	-18	-18
h	F	70	r-BBB	0,5	Leve anormal	N	Moderada	19	27	13	-6	-14
i	F	85	Limitrofe	0,8	N	N	N	22	29	20	-2	-9
j	F	71	N	0,6	N	N	N	24	24	16	-8	-8
k	F	70	N	0,7	N	N	N	21	24	24	3	0
Promedio		76,9						34,1	39,2	30,7		
S.D. (±)		6,42						11,3	13,1	14,1	6,4	5,3
C muestra una puntuación ADAS-cog al finalizar el tratamiento por inhalación de H ₂ .												

En cinco controles, no se produjo mejora con el tratamiento. En un hospital en el que se realizó la prueba, se examinaron aproximadamente 200 pacientes y no hubo ningún paciente con demencia de tipo Alzheimer cuya puntuación ADAS-cog mejorara en un plazo de 6 meses cuando no se realizó tratamiento con H₂. Por lo tanto, el tratamiento con H₂ proporcionó una mejora significativa en la puntuación ADAS-cog.

5

Análisis

En la terapia combinada con H₂ y litio, se produjo una mejora en la puntuación ADAS-cog en 10 de 11 pacientes con demencia de tipo Alzheimer. La puntuación ADAS-cog (WG Rosen et al., Am J Psychiatry 1984;141:1356-1364.) es un índice de función cognitiva general que se utiliza más ampliamente en ensayos clínicos de EA, y la puntuación ADAS-cog abarca una pluralidad de áreas cognitivas, incluyendo la memoria, el lenguaje, la praxis y el acto de orientarse. En la terapia combinada de acuerdo con la presente invención, había tres posibilidades. La primera posibilidad es que la combinación de H₂ con litio fuera esencial para el efecto sinérgico. La segunda posibilidad es que el principal factor de eficacia fuera el litio y el H₂ redujera los efectos secundarios del litio o reforzara la eficacia del litio. La tercera posibilidad es que el H₂ por sí solo fuera eficaz para el tratamiento.

10

15

Los resultados de este ejemplo muestran que el efecto terapéutico se produjo solo por la inhalación de H₂ porque la mejora en la puntuación con H₂ continuaba incluso cuando el litio no estaba presente (e e i). Por el contrario, cuando se interrumpió el tratamiento con H₂, se produjo un deterioro (aumento continuo) en la puntuación en los pacientes correspondientes a a, b, c, d, g y h. Es decir, cuando no se utilizó H₂ en combinación con litio, es decir, el litio se utilizó solo, la función cognitiva no mejoró, por lo que solo el H₂ mejoró la función cognitiva.

20

La mejora por inhalación de H₂ es significativa si se compara con el efecto del donepezilo, que se utiliza para la mejora temporal de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer. El donepezilo disminuyó la puntuación ADAS-cog en 3 puntos (-3) después de 6 semanas. Sin embargo, después de 6 meses, se produjo un deterioro en el grupo placebo y la puntuación del grupo al que se le administró donepezilo volvió al valor inicial (K.R. Krishnan et al., Am J psychiatry 2003;160:2003-2011.). En el tratamiento con H₂ de este ejemplo, el promedio de cambios en las puntuaciones de los sujetos, incluyendo los sujetos que no respondieron, fue de -3,4 con respecto a la fase inicial. Además, el promedio de cambios en las puntuaciones desde la peor puntuación hasta la puntuación al final del tratamiento con H₂ fue de -8,5. Es decir, el efecto del gas H₂ se obtuvo con una alta proporción en 10 de los 11 pacientes, y el gas H₂ tuvo un efecto terapéutico significativamente mayor en comparación con el donepezilo.

25

30

Además, los pacientes de este ejemplo comenzaron el tratamiento de inhalación de gas hidrógeno después de la eliminación del efecto terapéutico del inhibidor de la acetilcolinesterasa y/o del antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) aprobado farmacéuticamente como agente terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer. Por lo tanto, es evidente que el efecto de mejora de la inhalación de gas hidrógeno se mostró a través de un mecanismo de acción diferente al del efecto de los agentes farmacéuticos aprobados. La presente invención también se puede aplicar después de que los agentes convencionales aprobados farmacéuticamente ya no muestren un efecto terapéutico, y por lo tanto la presente invención es extremadamente útil.

35

40

Aplicabilidad industrial

La presente invención se puede utilizar para el tratamiento de la demencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Gas hidrógeno para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer en un paciente en el que ya no se puede manifestar un efecto terapéutico de inhibidores de la colinesterasa y/o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), por inhalación humana de gas hidrógeno del 1 al 18,5 % (v/v) durante 1 hora dos o más veces al día.
- 10 2. Gas hidrógeno para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho uso es con aire y/o gas oxígeno añadido al gas hidrógeno.
3. Gas hidrógeno para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el gas oxígeno se añade en una cantidad aproximadamente 1/2 veces la cantidad del gas hidrógeno.
- 15 4. Gas hidrógeno para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho uso es para disminuir una puntuación ADAS-cog en al menos 3 puntos con respecto a la del inicio del tratamiento cuando se administra durante 3 a 12 meses.
- 20 5. Gas hidrógeno para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho uso es para disminuir la puntuación ADAS-cog en al menos 4 puntos con respecto a la del momento de la peor condición debido a un cambio en función del tiempo cuando se administra durante 3 a 12 meses.
6. Gas hidrógeno para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho tratamiento es mediante un mecanismo de acción diferente al de los inhibidores de la colinesterasa y/o los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Fig. 1a-c

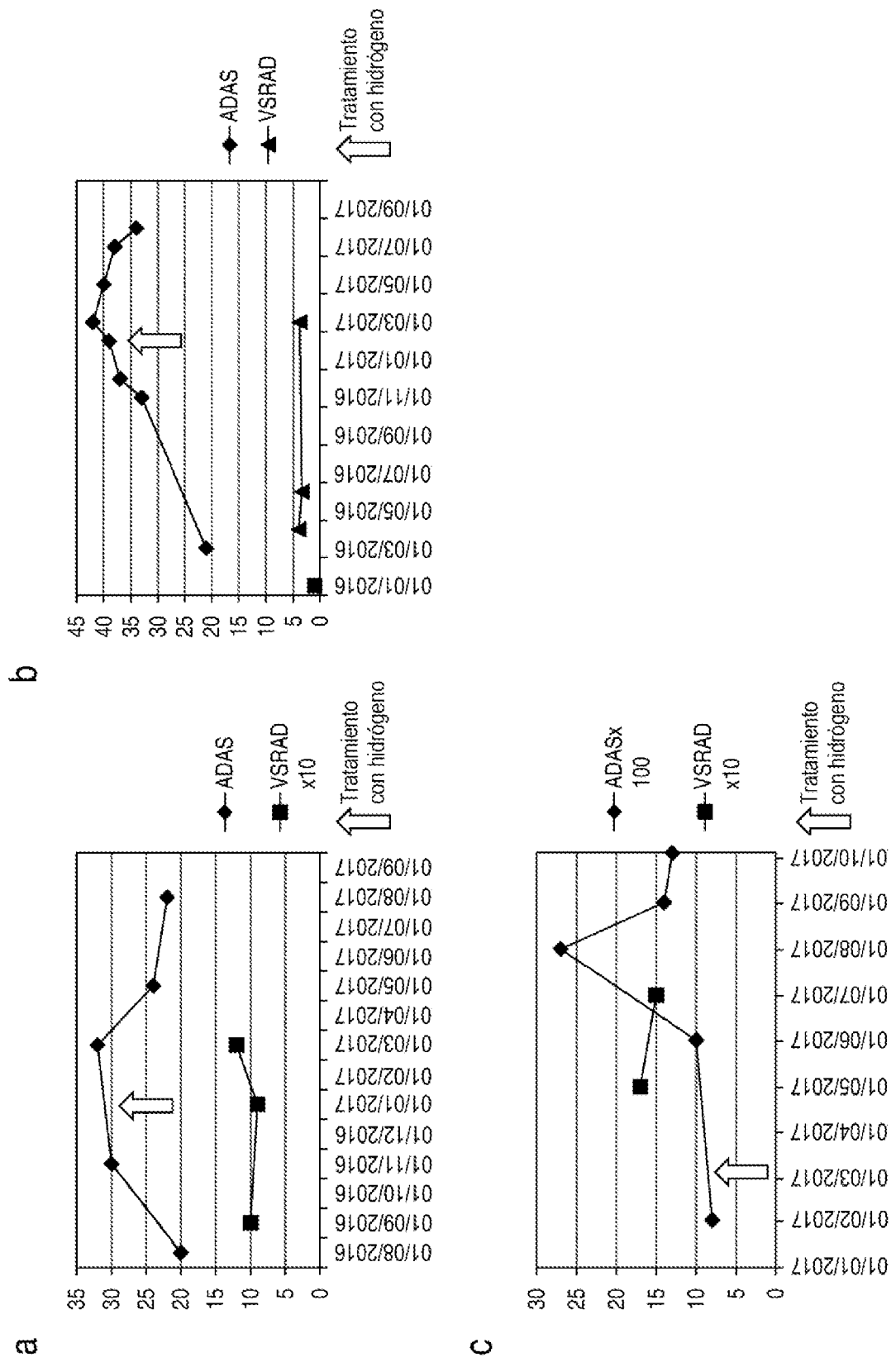


Fig. 1d-f

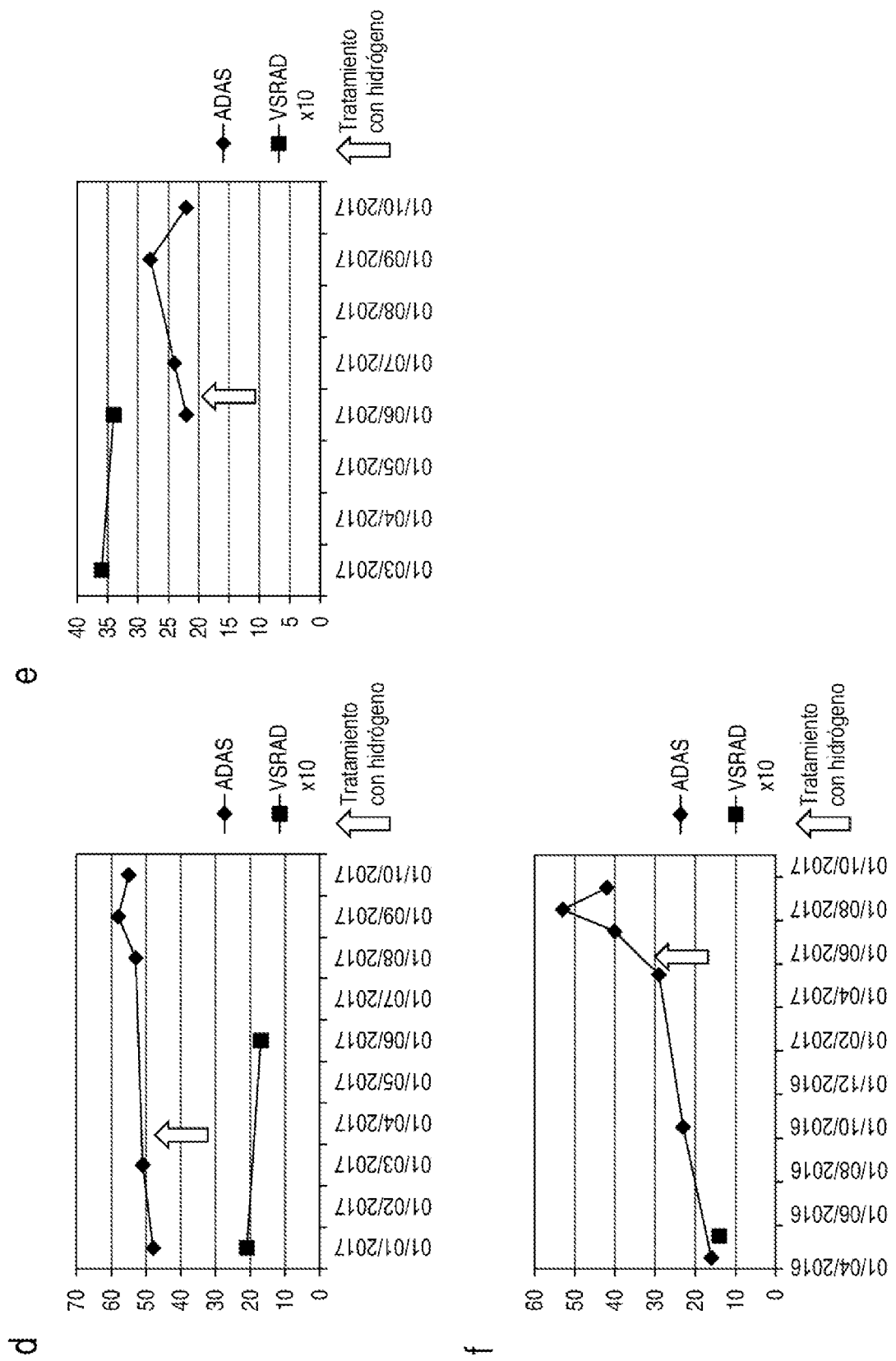


Fig. 2

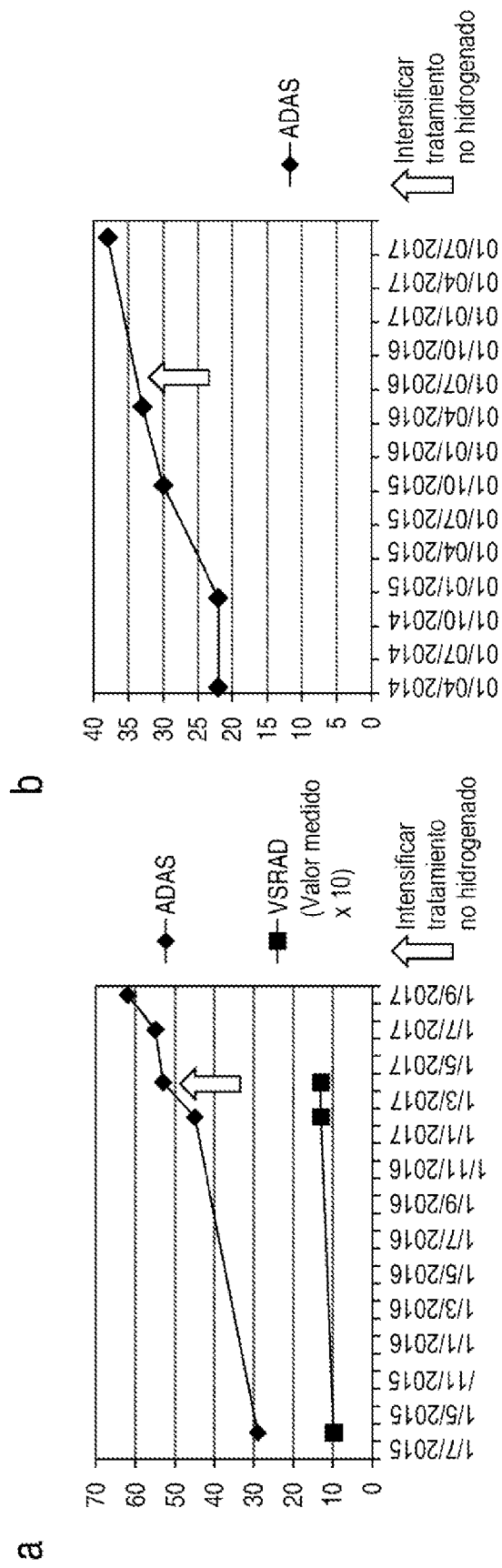


Fig. 3a-e

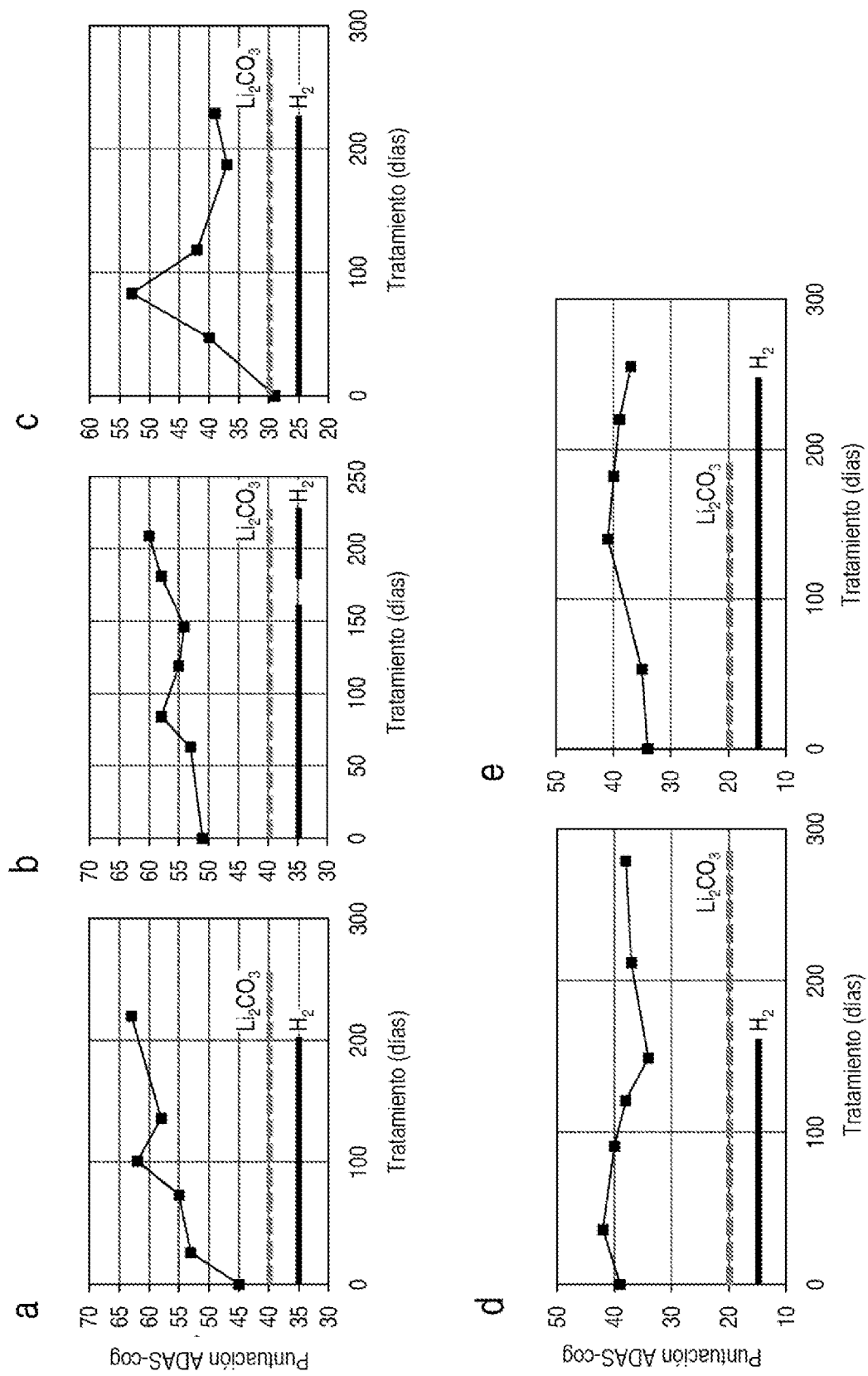


Fig. 3f-k

