

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 515**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A23L 33/10** (2006.01)  
**A23L 33/11** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2020 PCT/JP2020/000392**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020 WO20145331**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2020 E 20738553 (5)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024 EP 3909568**

54 Título: **Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:  
**09.01.2019 WO PCT/JP2019/000278**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2024**

73 Titular/es:  
**MEDILABO RFP, INC. (100.0%)  
Tosho Building, 3-8-3, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku  
Tokyo 103-0023, JP**

72 Inventor/es:  
**TOMIYAMA, TAKAMI;  
UMEDA, TOMOHIRO y  
KUMAGAI, TORU**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 989 515 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

Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas

La presente invención se refiere a un medicamento que es útil para la prevención o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa y tiene efectos secundarios adversos reducidos.

- 5 Una enfermedad neurodegenerativa se produce en un sistema nervioso central, y las características patológicas de la misma incluyen la pérdida de un grupo de células nerviosas específicas y la acumulación de una sustancia fibrosa que se produce frecuentemente dentro y fuera de una célula nerviosa.

10 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen: enfermedad de Alzheimer (EA) en la que se acumula amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ); tauopatía en donde se acumula tau; y sinucleinopatía en donde se acumula  $\alpha$ -sinucleína. La tauopatía incluye degeneración lobular frontotemporal (DLFT) que incluye enfermedad de Pick, degeneración corticobasal (DCB) y parálisis supranuclear progresiva (PSP). La EA también puede incluirse en la tauopatía, porque tanto  $A\beta$  como tau se acumulan en la EA. La DLFT también puede denominarse "demencia frontotemporal (DFT)" cuando se centra una demencia de afeción clínica. La sinucleinopatía incluye demencia con cuerpos de Lewy (DCL), enfermedad de Parkinson (EP) y atrofia sistémica múltiple (ASM). Se ha considerado que la enfermedad neurodegenerativa se desarrolla formando oligómeros de las proteínas en el cerebro para impartir la función de las células nerviosas. En base a esta consideración, como fármaco terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa, se ha desarrollado un fármaco que tiene propiedades tales como una actividad para inhibir la producción de las proteínas, una actividad para inhibir la formación de un oligómero y una actividad para eliminar proteínas coaguladas del cerebro.

20 Por ejemplo, en cuanto a la EA, se ha desarrollado un inhibidor de una enzima implicada en la producción de  $A\beta$  (por ejemplo,  $\beta$ -secretasa,  $\gamma$ -secretasa), una vacuna de  $A\beta$  para eliminar  $A\beta$  del cerebro, una vacuna de anticuerpo de  $A\beta$  y similares y se someten a ensayos clínicos. Sin embargo, hasta ahora, la mayoría de estos productos no han tenido éxito clínico por la razón de que se produce un efecto secundario adverso inesperado y por la razón de que no se puede lograr un efecto farmacológico.

25 Por otro lado, la rifampicina, que es bien conocida como antibiótico, se ha usado convencionalmente como fármaco oral debido a la actividad antibacteriana de la misma. También se sabe que la rifampicina tiene actividades de neutralización de radicales libres, en donde la implicación en la supresión de una reacción de coagulación de  $A\beta$  se ha descrito como una de las actividades (Documento no de patente 1).

30 El resveratrol es un tipo de polifenol contenido en la piel de la fruta de la uva, el vino tinto, una piel astringente de los cacahuetes y similares, y se ha informado que tiene un efecto anticancerígeno, un efecto antiarteriosclerótico, un efecto antiobesidad, un efecto antidiabético y un efecto antiinflamatorio y similares (Documento no de patente 2). Además, también se informa que el resveratrol tiene una actividad para reducir el estrés oxidativo de las células de tipo neurona. Más específicamente, se ha confirmado que el resveratrol induce la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógeno (factor promotor de división) (MAP) en un neuroblasto humano diferenciado o no diferenciado SH-SY5Y (Documento no de patente 3). Mientras tanto, también se ha esperado un efecto del resveratrol en la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se dividieron aleatoriamente en dos grupos y se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas que incluía la ingesta de 500 mg de resveratrol en un grupo y la ingesta de un placebo en otro, en donde se llevó a cabo un programa de administración tal que la cantidad de resveratrol se aumentó en 500 mg cada 13 semanas y, en última instancia, se aumentó a 1000 mg dos veces al día, la eficacia de la administración de resveratrol no pudo confirmarse en el grupo al que se administró resveratrol en comparación con el grupo al que se administró placebo (documento no de patente 4). Además, mientras tanto, como efectos secundarios adversos del resveratrol que se producen cuando el resveratrol se toma a una dosis alta o durante un largo período, se han notificado náuseas, diarrea, pérdida de peso corporal (documento no de patente 5), dolor abdominal (documento no de patente 4), lesiones de la vejiga (documento no de patente 6), lesiones renales (documento no de patente 7) y similares.

#### 45 Documentos de la técnica anterior

##### Documentos de patente

Documento no de patente 1: Tomiyama, T. y otras seis personas, "Inhibition of amyloid beta protein aggregation and neurotoxicity by rifampicin. Its possible function as a hydroxyl radical scavenger.", J Biol Chem, 1996, Vol. 271, p. 6839-6844

- 50 Documento no de patente 2: Yu W. et al., "Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease", J Cell Biochem, 2012, 113, p. 752-759

Documento no de patente 3: Tredici G et al., "Resveratrol, map kinases and neuronal cells: might wine be a neuroprotectant?" Drug Exp Clin Res, 1999, 25, p. 99-103

- 55 Documento no de patente 4: R. Scott Turner et al., "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease" 2015, American Academy of Neurology, DOI: 10.1212/WNL.0000000000002035

Documento no de patente 5: Brown VA. et al., "Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis", *Cancer Res*, 2010, 70, p. 9003-9011

5 Documento no de patente 6: Edwards JA et al., "Safety of resveratrol with examples for high purity, trans-resveratrol, resVida((R))" *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1215, p. 131-137

Documento no de patente 7: Popat R et al., "A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma", *Br J Haematol*, 2013, 160, p. 714-717

Documento no de patente 8: Umeda T et al., "Intranasal rifampicin for Alzheimer's disease prevention", *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2018, 4, p. 304-313

10 Documento de patente 1: US 2013/029996 A1 describe una composición que contiene al menos un polifenol, al menos un polietilenglicol y/o un equivalente funcional y al menos un éter glicólico y/o un equivalente funcional para su aplicación como medicamento.

Además del problema de los efectos secundarios adversos, la causa del fracaso de un fármaco dirigido a A $\beta$  (por ejemplo, un inhibidor de la enzima de producción de A $\beta$ , una vacuna de A $\beta$ , un anticuerpo de A $\beta$ ) en ensayos clínicos para la EA se ha considerado como la cuestión de que el momento de la administración es demasiado tardío. Es decir, se considera que no tiene sentido a menos que el momento de la eliminación de A $\beta$  sea antes del inicio de la demencia en donde las células nerviosas comienzan a morir. Por lo tanto, el papel de un fármaco dirigido a A $\beta$  debe ser la prevención de la demencia en lugar del tratamiento de la demencia. En un ensayo clínico para la EA, se ha informado de que un inhibidor de la coagulación de tau, que es un fármaco dirigido a tau que se somete primero a un ensayo clínico, no muestra un efecto de mejora de la función cognitiva. Este resultado también se considera que demuestra que, incluso para un fármaco dirigido a tau, el momento de la administración del fármaco después de que se desarrolle la enfermedad es demasiado tardío.

25 Sin embargo, la mayoría de los fármacos terapéuticos actualmente en desarrollo no se desarrollan suponiendo que los fármacos terapéuticos se administran con fines de prevención, y tienen problemas con respecto a costes, efectos secundarios adversos, los métodos de administración y similares. Por otro lado, debido a que el tiempo de inicio de una enfermedad neurodegenerativa es generalmente desconocido, cuando se administra un fármaco para prevenir una enfermedad neurodegenerativa, debe asumirse un período considerablemente largo como el período de administración de un fármaco para la enfermedad.

30 Mientras tanto, los presentes inventores han descubierto que la rifampicina puede inhibir la formación in vitro de oligómeros de A $\beta$ , tau y  $\alpha$ -sinucleína, y que la rifampicina puede inhibir la acumulación de oligómeros de las proteínas en el cerebro y puede recuperar la función cognitiva del ratón cuando se administra por vía oral a un ratón modelo de EA en donde se acumula A $\beta$  y un ratón modelo de DFT en donde se acumula tau. Por lo tanto, los presentes inventores se ha estudiado con el fin de lograr el reposicionamiento de la rifampicina como agente profiláctico para una enfermedad neurodegenerativa mediante la utilización de estas propiedades de la rifampicina.

35 Como resultado de los estudios, sin embargo, los presentes inventores se han enfrentado al problema de que los efectos secundarios adversos de la rifampicina, por ejemplo, lesiones hepáticas e interacción farmacológica, son un problema grave para sujetos con enfermedad neurodegenerativa y, por tanto, la propia rifampicina hace imposible la ingesta a largo plazo como agente profiláctico. Es decir, se ha encontrado que, en sujetos con enfermedades neurodegenerativas, el problema de los efectos secundarios adversos de la rifampicina es crítico. A este respecto, el término "interacción con fármacos" se refiere a un fenómeno en donde la rifampicina induce el citocromo P450 (CYP) y la P-glucoproteína que están implicados en el metabolismo de fármacos en las células hepáticas y, como resultado, se debilita el efecto de otro fármaco que se toma simultáneamente con la rifampicina.

45 En estas situaciones, el primer objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de rifampicina que pueda tener efectos secundarios adversos reducidos y que pueda administrarse durante un largo período.

50 En cuanto al resveratrol, cuando se administra a las dosis mencionadas anteriormente, no se ha confirmado realmente ningún efecto sobre la enfermedad de Alzheimer. Cuando se espera que el resveratrol ejerza la eficacia sobre la enfermedad de Alzheimer, se considera administrar resveratrol a una dosis más alta durante un período más largo. Sin embargo, existen preocupaciones sobre el riesgo de efectos secundarios adversos, tales como náuseas, diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, lesiones de la vejiga y lesiones renales, que se han presentado cuando el resveratrol se toma a una dosis alta y/o durante un largo período. Por lo tanto, según los hechos que se han presentado anteriormente, se ha creído que es imposible la administración o ingesta a largo plazo de resveratrol al tiempo que se asegura una dosis eficaz de resveratrol en una enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer.

55 Por lo tanto, el segundo objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa que se pueda administrar durante un largo período.

Los presentes inventores han descubierto que, cuando la rifampicina se combina con resveratrol, se muestra un notable efecto supresor del efecto secundario adverso y la administración a largo plazo del resveratrol se vuelve posible. Además, los presentes inventores también han descubierto inesperadamente que el resveratrol puede reducir los oligómeros de A $\beta$  incluso a una dosis extremadamente baja, y también han descubierto que la función cognitiva puede mejorarse cuando el resveratrol se administra o se toma a largo plazo incluso a una dosis extremadamente baja. La presente invención se ha realizado realizando más estudios sobre la base de estos hallazgos.

Es decir, la presente invención proporciona el tema de estudio como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Según el fármaco profiláctico o terapéutico para el uso de la presente invención, cuando la rifampicina se formula en forma de una preparación de combinación con resveratrol, los efectos secundarios adversos de la rifampicina se pueden reducir y la administración a largo plazo de rifampicina para una enfermedad neurodegenerativa se vuelve posible. Además, según el fármaco profiláctico o terapéutico para el uso de la presente invención, debido a que el resveratrol puede ejercer la eficacia sobre una enfermedad neurodegenerativa a una dosis extremadamente baja cuando se formula en un único agente, se vuelve posible la administración a largo plazo para una enfermedad neurodegenerativa. Además, según el alimento de la presente descripción, la ingesta a largo plazo del alimento con el fin de mejorar la función cerebral se vuelve posible porque el resveratrol se añade al alimento.

La Fig. 1 muestra el resultado de un ensayo conductual llevado a cabo en el ejemplo de ensayo 1, que demuestra el efecto de la administración de rifampicina sobre la función cognitiva de ratones.

La Fig. 2 muestra los resultados de la inmunotinción llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 1, que demuestra un efecto de eliminación de oligómeros de A $\beta$  y un efecto de recuperación de sinaptofisina por la rifampicina.

La Fig. 3 muestra los resultados de la cuantificación de oligómeros de A $\beta$  en base a la inmunotinción mostrada en la Fig. 2.

La Fig. 4 muestra los resultados de la cuantificación de sinaptofisina en base a la inmunotinción mostrada en la Fig. 2.

La Fig. 5 muestra los resultados de la inmunotinción llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 1, que demuestran un efecto de eliminación de tau fosforilada por la rifampicina.

La Fig. 6 muestra los resultados de la cuantificación de tau fosforilada en base a la inmunotinción mostrada en la Fig. 5.

La Fig. 7 muestra los resultados del ensayo de función motora en ratones  $\alpha$ Syn-Tg de 6 meses de edad (6 mo) usados en el ejemplo de ensayo 2.

La Fig. 8 muestra los resultados del ensayo de la función cognitiva en ratones  $\alpha$ Syn-Tg de 9 meses de edad (9 mo) usados en el ejemplo de ensayo 2.

La Fig. 9 muestra los resultados del ensayo conductual realizada en el ejemplo de ensayo 2, que demuestran el efecto de la administración de rifampicina sobre la función cognitiva en ratones.

La Fig. 10 muestra los resultados de la transferencia Western llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 2, que demuestran el efecto de la rifampicina sobre la  $\alpha$ -sinucleína.

La Fig. 11 muestra los resultados de la cuantificación de  $\alpha$ -sinucleína en base a la transferencia Western mostrada en la Fig. 10.

La Fig. 12 muestra los resultados del ensayo conductual llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 3, que demuestran el efecto de la administración de rifampicina (en combinación con resveratrol) sobre la función cognitiva en ratones del modelo de enfermedad de Alzheimer.

La Fig. 13 muestra los resultados de la inmunotinción llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 3, que demuestran el efecto de eliminación del oligómero A $\beta$  por rifampicina (en combinación con resveratrol).

La Fig. 14 muestra los resultados de la medición de AST que se lleva a cabo en el ejemplo de ensayo 3, que demuestran el nivel de disfunción hepática causada por la administración de rifampicina (en combinación con resveratrol).

La Fig. 15 muestra los resultados del ensayo conductual llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 4, que demuestran el efecto de la administración de rifampicina (en combinación con resveratrol) sobre la función cognitiva en ratones del modelo de sinucleinopatía.

La Fig. 16 muestra los resultados del ensayo conductual llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 5, que demuestran el efecto de la administración de rifampicina (en combinación con resveratrol) sobre la función cognitiva en ratones del modelo de taupatía.

La Fig. 17 muestra los resultados del ensayo conductual llevada a cabo en el ejemplo de ensayo 6, que demuestran el efecto de la administración de resveratrol en la función cognitiva en ratones del modelo de enfermedad de Alzheimer.

1. Fármaco profiláctico o terapéutico para la enfermedad neurodegenerativa que contiene una combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol

5 Un primer fármaco profiláctico o terapéutico de la presente invención (también denominado como un "primer medicamento de la presente invención", en lo sucesivo) se caracteriza por contener un compuesto de rifampicina seleccionado del grupo que consiste en rifampicina y una sal de rifampicina y resveratrol y que puede usarse para la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, seleccionada de la enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía.

10 Compuesto de rifampicina

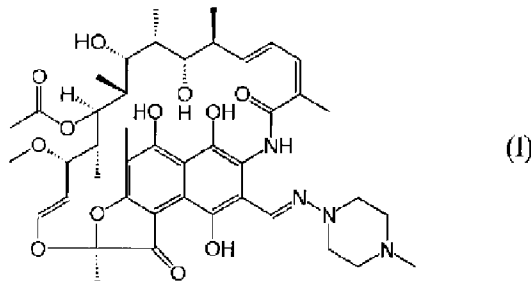
El primer medicamento de la presente invención contiene un compuesto de rifampicina seleccionado del grupo que consiste en rifampicina y una sal de rifampicina. La rifampicina es un ingrediente conocido como antibiótico.

15 En el primer medicamento de la presente invención, el compuesto de rifampicina actúa como un ingrediente activo para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, el compuesto de rifampicina tiene un efecto para eliminar un oligómero de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) que es una proteína causante de la enfermedad de Alzheimer (EA), un oligómero de tau que es una proteína causante de la tauopatía, y un oligómero de  $\alpha$ -sinucleína que es una proteína causante de la sinucleinopatía. El compuesto de rifampicina tiene una estructura de naftohidroquinona o naftoquinona, y se cree que esta estructura contribuye a la actividad de la rifampicina como un neutralizador de radicales libres. Además, la rifampicina también tiene un excelente efecto para suprimir la agregación/toxicidad de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, los presentes inventores han confirmado que la rifampicina puede suprimir completamente la toxicidad de  $A\beta$ 42 que tiene una mayor capacidad de agregación y una potente neurotoxicidad.

La rifampicina es un compuesto representado generalmente por la fórmula (I).

25

{Fórmula química 1}



30 La sal de rifampicina no está particularmente limitada, siempre que se pueda formar una sal de rifampicina o un derivado de rifampicina y la sal sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen, pero no se limitan a: una sal de metal alcalino (por ejemplo, potasio, sodio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio), una sal de amonio, una sal de amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, nitrato) y una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato). Estas sales pueden usarse individualmente, o pueden usarse dos o más de ellas en combinación.

35 Como el compuesto de rifampicina, puede usarse cualquier compuesto seleccionado de rifampicina y una sal de rifampicina, o pueden usarse en combinación dos o más compuestos seleccionados de los compuestos mencionados anteriormente.

40 En el primer medicamento de la presente invención, el contenido del compuesto de rifampicina no está particularmente limitado, y puede ajustarse apropiadamente de tal manera que el compuesto de rifampicina pueda administrarse a la dosis mencionada a continuación. Por ejemplo, el contenido del compuesto de rifampicina en el primer medicamento de la presente invención es del 0,19 % en p/v o más, preferiblemente del 0,4 % en p/v o más, más preferiblemente del 0,5 % en p/v o más. Desde el punto de vista de que una dosis especificada puede administrarse en un menor número de administraciones de manera eficaz, el contenido del compuesto de rifampicina en el primer medicamento de la presente invención puede ser preferiblemente del 2 % en p/v o más, del 2,5 % en p/v o más, del 5 % en p/v o más, o del 30 % en p/v o más. El contenido del compuesto de rifampicina en el primer medicamento de la presente invención

puede ser del 95 % en p/v o menos, y es preferiblemente del 85 % en p/v o menos o del 50 % en p/v o menos. Cuando se pretende preparar el primer medicamento de la presente invención en una forma adecuada para la administración transnasal, el contenido es preferiblemente del 85 % en p/v o menos o del 50 % en p/v o menos, desde el punto de vista de la consecución de la capacidad de pulverización satisfactoria del fármaco de administración transnasal.

5 Específicamente, el intervalo del contenido del compuesto de rifampicina en el primer medicamento de la presente invención es del 0,19 al 95 % en p/v, del 0,19 al 85 % en p/v, del 0,19 al 50 % en p/v, del 0,4 al 95 % en p/v, del 0,4 al 85 % en p/v, del 0,4 al 50 % en p/v, del 0,5 al 95 % en p/v, del 0,5 al 85 % en p/v, del 0,5 al 50 % en p/v, del 2 al 95 % en p/v, del 2 al 85 % en p/v, del 2 al 50 % en p/v, del 2,5 al 95 % en p/v, del 2,5 al 85 % en p/v, del 2,5 al 50 % en p/v, del 5 al 95 % en p/v, del 5 al 85 % en p/v, del 5 al 50 % en p/v, del 30 al 95 % en p/v, del 30 al 85 % en p/v, o del 30 al 50 % en p/v.

Compuesto de resveratrol

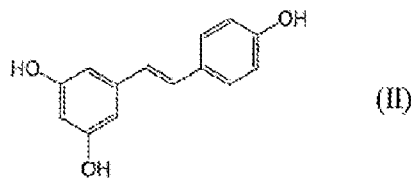
15 El primer medicamento de la presente invención contiene un compuesto de resveratrol que es resveratrol. El resveratrol es 3,5,4'-trihidroxiestilbeno. El compuesto de resveratrol es un ingrediente del que se ha informado que tiene un efecto de prevención del cáncer, un efecto de prevención de la demencia (un efecto para suprimir la formación de A $\beta$ ), un efecto de prevención de la arterioesclerosis/enfermedad cardíaca, un efecto antimetabólico, un efecto de prolongación de la vida y un efecto de prevención de la enfermedad oftálmica. Además, el compuesto de resveratrol también tiene un efecto de protección del hígado. Por otro lado, no se sabe que el resveratrol tenga un efecto para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa que ya se ha producido. Además, los presentes inventores han confirmado que el efecto para suprimir la agregación de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa por resveratrol es débil y el efecto para suprimir la toxicidad de, por ejemplo, A $\beta$ 242 que tiene una mayor capacidad de agregación y una neurotoxicidad más fuerte es significativamente más débil en comparación con la rifampicina.

25 El primer medicamento de la presente invención puede exhibir un efecto supresor de efectos secundarios adversos significativo, debido a que la rifampicina se combina con el compuesto de resveratrol. Cuando el compuesto de resveratrol se combina con rifampicina, se puede ejercer un notable efecto supresor del efecto secundario adverso, es decir, una actividad eficaz de protección hepática, incluso si el compuesto de resveratrol está contenido en una dosis a la que el compuesto de resveratrol no puede ejercer la actividad eficaz de protección hepática individualmente.

30 En el primer medicamento de la presente invención, el compuesto de resveratrol se combina con rifampicina y, como resultado, el efecto de eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa puede mejorarse significativamente. Cuando el resveratrol se combina con rifampicina, el efecto del resveratrol para eliminar una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa puede mejorarse significativamente incluso a una dosis a la que se muestra una actividad de inhibición de la producción de A $\beta$  insuficiente cuando se usa resveratrol solo.

35 Los ejemplos de resveratrol que se van a usar en la presente invención incluyen un isómero cis de resveratrol, un isómero trans de resveratrol y una mezcla de los mismos, preferiblemente un isómero trans de resveratrol. El isómero trans del resveratrol es un compuesto representado por la fórmula (II).

{Fórmula química 2}



El resveratrol puede purificarse a partir de un extracto vegetal, tal como un extracto de arándano rojo, un extracto de uva, un extracto de arándano, un extracto de hierba nudosa japonesa y un extracto de árbol de gnomon, o puede producirse mediante un método de síntesis química, un método de ingeniería genética o un método microbiológico.

40 Entre los compuestos de resveratrol, se usa resveratrol, y es más preferido un isómero trans del resveratrol (por ejemplo, 3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno).

45 El contenido del compuesto de resveratrol en el primer medicamento de la presente invención no está particularmente limitado, y se puede ajustar apropiadamente de tal manera que el compuesto de resveratrol se pueda administrar a la dosis mencionada a continuación. Por ejemplo, en el primer medicamento de la presente invención, el contenido del compuesto de resveratrol es del 0,19 % en p/v o más, preferiblemente del 0,4 % en p/v o más, más preferiblemente del 0,5 % en p/v o más. Desde el punto de vista de que una dosis específica puede administrarse en un número menor de administraciones de manera eficaz, el contenido del compuesto de resveratrol en el primer medicamento de la presente invención es preferiblemente del 2 % en p/v o más, del 2,5 % en p/v o más, del 5 % en p/v o más, o del 30 % en p/v o más. El contenido del compuesto de resveratrol en el primer medicamento de la presente invención también es del 95 % en p/v o menos, preferiblemente del 85 % en p/v o menos o del 50 % en p/v o menos. Cuando se pretende

preparar el primer medicamento de la presente invención en una forma adecuada para la administración transnasal, el contenido es preferiblemente del 85 % en p/v o menos o del 50 % en p/v o menos desde el punto de vista de que la capacidad de pulverización del fármaco de administración transnasal se puede lograr satisfactoriamente. Los ejemplos específicos del intervalo de contenido del compuesto de resveratrol del primer medicamento de la presente invención incluyen del 0,19 al 95 % en p/v, del 0,19 al 85 % en p/v, del 0,19 al 50 % en p/v, del 0,4 al 95 % en p/v, del 0,4 al 85 % en p/v, del 0,4 al 50 % en p/v, del 0,5 al 95 % en p/v, del 0,5 al 85 % en p/v, del 0,5 al 50 % en p/v, del 2 al 95 % en p/v, del 2 al 85 % en p/v, del 2 al 50 % en p/v, del 2,5 al 95 % en p/v, del 2,5 al 85 % en p/v, del 2,5 al 50 % en p/v, del 5 al 95 % en p/v, del 5 al 85 % en p/v, del 5 al 50 % en p/v, del 30 al 95 % en p/v, del 30 al 85 % en p/v y del 30 al 50 % en p/v.

En el primer medicamento de la presente invención, la relación de contenido entre el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol no está particularmente limitada, y se puede determinar dependiendo del contenido de cada uno de los componentes mencionados anteriormente. Cuando se pretende preparar el primer medicamento de la presente invención en una forma adecuada para la administración transnasal, es posible prepararlo de tal manera que el contenido del compuesto de resveratrol sea mayor que una cantidad eficaz predeterminada, teniendo en cuenta la diferencia entre la solubilidad del compuesto de rifampicina en agua (por ejemplo, como para rifampicina, 2,5 mg/ml a 25 °C) y la solubilidad del compuesto de resveratrol en agua (por ejemplo, como para resveratrol, 0,03 mg/ml a 25 °C) y el hecho de que es más probable que un componente que tiene una menor solubilidad en agua se vea afectado por la migración de una capa mucosa por las células ciliadas en la cavidad nasal y, por lo tanto, es más probable que fluya hacia el tracto digestivo. Por ejemplo, cuando se pretende preparar el primer medicamento de la presente invención con el fin de permitir que el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol se absorban en una relación de aproximadamente 1:1 a través de la cavidad paranasal, es posible ajustar el contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina a una cantidad superior a 1 parte en peso. Los ejemplos del caso donde se tiene en cuenta la diferencia de solubilidad en agua entre el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol incluyen: un caso donde el primer medicamento de la presente invención se prepara en forma de un fármaco de combinación del compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol; y un caso donde el primer medicamento de la presente invención se prepara en forma de un kit que incluye un agente medicinal que incluye el compuesto de rifampicina y un agente medicinal que incluye el compuesto de resveratrol, en donde ambos agentes medicinales se preparan usando el mismo material base compuesto por al menos agua.

Desde estos puntos de vista, el límite inferior del contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina es, por ejemplo, 1/500 partes en peso o más, preferiblemente 1/300 partes en peso o más, más preferiblemente 1/200 partes en peso o más, todavía más preferiblemente 1/100 partes en peso o más, más preferiblemente 0,05 partes en peso o más, todavía más preferiblemente 0,1 partes en peso o más, especialmente preferiblemente 0,2 partes en peso o más. Desde el punto de vista de que se puede lograr un efecto supresor del efecto secundario adverso aún más preferido y/o desde el punto de vista de que se puede lograr un efecto aún más preferido para eliminar un oligómero de una proteína causante de la enfermedad neurodegenerativa, el contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso de rifampicina es preferiblemente de 0,5 partes en peso o más, más preferiblemente de 0,8 partes en peso o más, aún más preferiblemente de 1 parte en peso o más. El contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso de rifampicina puede ser de más de 1 parte en peso, tal como 1,2 partes en peso o más, 1,5 partes en peso o más, 2 partes en peso o más o 3 partes en peso o más.

El límite superior del contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina es, por ejemplo, 500 partes en peso o menos, preferiblemente 300 partes en peso o menos, más preferiblemente 200 partes en peso o menos, todavía más preferiblemente 100 partes en peso o menos, 75 partes en peso o menos, 50 partes en peso o menos, 30 partes en peso o menos o 20 partes en peso o menos, más preferiblemente 10 partes en peso o menos, todavía más preferiblemente 5 partes en peso o menos, especialmente preferiblemente 3 partes en peso o menos, 2 partes en peso o menos, 1,5 partes en peso o menos o 1,2 partes en peso o menos.

Más específicamente, el intervalo del contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina es de 1/500 a 500 partes en peso, de 1/500 a 300 partes en peso, de 1/500 a 200 partes en peso, de 1/500 a 100 partes en peso, de 1/500 a 75 partes en peso, de 1/500 a 50 partes en peso, de 1/500 a 30 partes en peso, de 1/500 a 20 partes en peso, de 1/500 a 10 partes en peso, de 1/500 a 5 partes en peso, de 1/500 a 3 partes en peso, de 1/500 a 2 partes en peso, de 1/500 a 1,5 partes en peso, de 1/500 a 1,2 partes en peso, de 1/300 a 500 partes en peso, de 1/300 a 300 partes en peso, de 1/300 a 20 partes en peso, de 1/300 a 100 partes en peso, de 1/300 a 75 partes en peso, de 1/300 a 50 partes en peso, de 1/300 a 30 partes en peso, 1/300 a 20 partes en peso, 1/300 a 10 partes en peso, 1/300 a 5 partes en peso, 1/300 a 3 partes en peso, 1/300 a 2 partes en peso, 1/300 a 1,5 partes en peso, 1/300 a 1,2 partes en peso, 1/200 a 500 partes en peso, 1/200 a 300 partes en peso, 1/200 a 200 partes en peso, 1/200 a 100 partes en peso, 1/200 a 75 partes en peso, 1/200 a 50 partes en peso, 1/200 a 30 partes en peso, 1/200 a 20 partes en peso, 1/200 a 10 partes en peso, 1/200 a 5 partes en peso, 1/200 a 3 partes en peso, 1/200 a 2 partes en peso, 1/200 a 1,5 partes en peso, 1/200 a 1,2 partes en peso, 1/100 a 500 partes en peso, 1/100 a 300 partes en peso, 1/100 a 200 partes en peso, 1/100 a 100 partes en peso, 1/100 a 75 partes en peso, 1/100 a 50 partes en peso, 1/100 a 30 partes en peso, 1/100 a 20 partes en peso, 1/100 a 10 partes en peso, 1/100 a 5 partes en peso, 1/100 a 3 partes en peso, 1/100 a 2 partes en peso, 1/100 a 1,5 partes en peso, 1/100 a 1,2 partes en peso, 0,05 a 500 partes en peso, 0,05 a 300 partes en peso, 0,05 a 200 partes en peso, 0,05 a 100 partes en peso, 0,05 a 75 partes en peso, 0,05 a 50 partes en peso, 0,05 a 30 partes en peso, 0,05 a 20 partes en peso, 0,05 a 10 partes en peso, 0,05 a 5 partes en peso, 0,05 a 3 partes en peso, 0,05 a 2 partes en peso, 0,05 a 1,5 partes en peso, 0,05 a 1,2 partes en

peso, 0,1 a 500 partes en peso, 0,1 a 300 partes en peso, 0,1 a 200 partes en peso, 0,1 a 100 partes en peso, 0,1 a 75 partes en peso, 0,1 a 50 partes en peso, 0,1 a 30 partes en peso, 0,1 a 20 partes en peso, 0,1 a 10 partes en peso, 0,1 a 5 partes en peso, 0,1 a 3 partes en peso, 0,1 a 2 partes en peso, 0,1 a 1,5 partes en peso, 0,1 a 1,2 partes en peso, 0,2 a 500 partes en peso, 0,2 a 300 partes en peso, 0,2 a 200 partes en peso, 0,2 a 100 partes en peso, 0,2 a 75 partes en peso, 0,2 a 50 partes en peso, 0,2 a 30 partes en peso, 0,2 a 20 partes en peso, 0,2 a 10 partes en peso, 0,2 a 5 partes en peso, 0,2 a 3 partes en peso, 0,2 a 2 partes en peso, 0,2 a 1,5 partes en peso, 0,2 a 1,2 partes en peso, 0,5 a 500 partes en peso, 0,5 a 300 partes en peso, 0,5 a 200 partes en peso, 0,5 a 100 partes en peso, 0,5 a 75 partes en peso, 0,5 a 50 partes en peso, 0,5 a 30 partes en peso, 0,5 a 20 partes en peso, 0,5 a 10 partes en peso, 0,5 a 5 partes en peso, 0,5 a 3 partes en peso, 0,5 a 2 partes en peso, 0,5 a 1,5 partes en peso, 0,5 a 1,2 partes en peso, 0,8 a 500 partes en peso, 0,8 a 300 partes en peso, 0,8 a 200 partes en peso, 0,8 a 100 partes en peso, 0,8 a 75 partes en peso, 0,8 a 50 partes en peso, 0,8 a 30 partes en peso, 0,8 a 20 partes en peso, 0,8 a 10 partes en peso, 0,8 a 5 partes en peso, 0,8 a 3 partes en peso, 0,8 a 2 partes en peso, 0,8 a 1,5 partes en peso, 0,8 a 1,2 partes en peso, 1 a 500 partes en peso, 1 a 300 partes en peso, 1 a 200 partes en peso, 1 a 100 partes en peso, 1 a 75 partes en peso, 1 a 50 partes en peso, 1 a 30 partes en peso, 1 a 20 partes en peso, 1 a 10 partes en peso, 1 a 5 partes en peso, 1 a 3 partes en peso, 1 a 2 partes en peso, 1 a 1,5 partes en peso, o 1 a 1,2 partes en peso.

Más específicamente, el intervalo del contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina puede ser de 1,2 a 500 partes en peso, de 1,2 a 300 partes en peso, de 1,2 a 200 partes en peso, de 1,2 a 100 partes en peso, de 1,2 a 75 partes en peso, de 1,2 a 50 partes en peso, de 1,2 a 30 partes en peso, de 1,2 a 20 partes en peso, de 1,2 a 10 partes en peso, de 1,2 a 5 partes en peso, de 1,5 a 500 partes en peso, de 1,5 a 300 partes en peso, de 1,5 a 200 partes en peso, de 1,5 a 100 partes en peso, de 1,5 a 75 partes en peso, de 1,5 a 50 partes en peso, de 1,5 a 30 partes en peso, de 1,5 a 20 partes en peso, de 1,5 a 10 partes en peso, de 1,5 a 5 partes en peso, de 2 a 500 partes en peso, de 2 a 300 partes en peso, 2 a 200 partes en peso, 2 a 100 partes en peso, 2 a 75 partes en peso, 2 a 50 partes en peso, 2 a 30 partes en peso, 2 a 20 partes en peso, 2 a 10 partes en peso, 2 a 5 partes en peso, 3 a 500 partes en peso, 3 a 300 partes en peso, 3 a 200 partes en peso, 3 a 100 partes en peso, 3 a 75 partes en peso, 3 a 50 partes en peso, 3 a 30 partes en peso, 3 a 20 partes en peso, 3 a 10 partes en peso o 3 a 5 partes en peso.

#### Forma de dosificación

El primer medicamento de la presente invención se prepara mezclando el compuesto de rifampicina con el compuesto de resveratrol y luego preparando la mezcla resultante en una preparación farmacéutica mediante una técnica conocida, en donde un material base farmacológicamente aceptable y/o aditivo se pueden mezclar apropiadamente dependiendo del tipo del método para la administración del primer medicamento.

Los ejemplos del material base farmacológicamente aceptable y/o el aditivo incluyen un excipiente, un agente espesante, un agente lubricante, un ligante, un agente desintegrante, un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente tamponante, un agente calmante y un agente estabilizante. Si es necesario, también puede estar contenido un aditivo tal como un agente conservante (un agente antiséptico), un agente de ajuste del pH, un agente refrigerante, un agente antioxidante, un agente humectante, un agente adhesivo y un agente mejorador del olor.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina y ácido silícico anhidro ligero. Los ejemplos del agente espesante incluyen: un alcohol polihídrico tal como glicerina y macrogol; una celulosa tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; un polímero hidrófilo tal como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (preferiblemente carboximetilcelulosa sódica); alginato sódico; sulfato de condroitina; ciclodextrina; succinato de d- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol 1000 y polietilenglicol. Los ejemplos del agente lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal. Los ejemplos del ligante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Los ejemplos del agente desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico y L-hidroxipropilcelulosa. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, acetona, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo y aceite de maíz, en donde se prefiere que el disolvente contenga al menos agua. Los ejemplos del agente solubilizante incluyen: una celulosa tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; y polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, polivinilpirrolidona y macrogol. Los ejemplos del agente de suspensión incluyen: un tensioactivo tal como esteariltriectanolamina, laurilsulfato sódico, laurilaminopropionato sódico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, polisorbato; un alcohol polihídrico tal como glicerina, macrogol; un azúcar tal como sorbitol, manitol, sacarosa; una celulosa tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; un polímero hidrófilo tal como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; y sulfato de condroitina. Los ejemplos del agente de ajuste de tonicidad incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, glicerina, D-manitol, cloruro de potasio, glicerina concentrada, propilenglicol y sacarosa. Los ejemplos del agente tamponante incluyen una sal de fosfato (por ejemplo, hidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico), ácido bórico, bórax, una sal de acetato (por ejemplo, acetato

sódico), una sal de carbonato (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de calcio, carbonato de potasio), ácido cítrico y L-glutamato sódico. Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol, aminobenzoato de etilo y lidocaína. Los ejemplos del agente estabilizante incluyen: un compuesto de azufre tal como sulfito sódico, hidrogenosulfito sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, rongalita, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, cisteína, glutatión, ácido tioacético, metionina, tiosorbitol, tioglucosa y tiourea; un ácido inorgánico y una sal del mismo, tal como ácido bórico, bórax, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, carbonato sódico y bicarbonato sódico; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido edético, y una sal del mismo (por ejemplo, edetato sódico); una amida de ácido tal como acetamida, dietilacetamida, nicotinamida, urea y barbital; un derivado de urea; un alcohol polihídrico tal como glicol, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, glucosa y ácido ascórbico; un azúcar; un compuesto de fenol tal como fenol, timol, quinona, cumarona e isocumarona; dibutilhidroxitolueno; un aminoácido tal como glicina, ácido glutámico, lisina, fenilalanina, caseína y edestina; y una proteína. Los ejemplos del agente emulsionante incluyen un éster de glicerina (por ejemplo, monooleato de glicerilo), saponina (por ejemplo, saponina de sofora, extracto de quillaia, saponina de soja), un éster de ácido graso de sacarosa, lecitina (por ejemplo, lecitina vegetal, lecitina de yema de huevo, lecitina de soja), un alcohol polihídrico (por ejemplo, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico), un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de octildodecilo), un triglicérido de ácido graso de cadena media (MCT), diversos tensioactivos (por ejemplo, un agente emulsionante de tipo sulfonato de alquilbenceno, cloruro de benzalconio, sesquioleato de sorbitán, ácido dodecylbencenosulfónico) y trietanolamina. Los ejemplos del agente conservante (agente antiséptico) incluyen: un éster de ácido paraoxibenzoico tal como para-oxibenzoato de propilo y para-oxibenzoato de butilo; un parabeno tal como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; un jabón invertido tal como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio; un derivado alcohólico tal como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenético; un ácido orgánico y una sal del mismo, tal como deshidroacetato sódico, ácido sórbico y sorbato sódico; y un fenol tal como para-clorometoxifenol y para-clorometacresol. Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido bórico y ácido acético. Los ejemplos del agente refrigerante incluyen 1-mentol, alcanfor y agua de menta. Los ejemplos del agente antioxidante incluyen un sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y edetato sódico. Los ejemplos del agente humectante incluyen propilenglicol, polisorbato, macrogol y glicerina. Los ejemplos del agente adhesivo incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, polímero de carboxivinilo, propilenglicol y polisorbato 80. Los ejemplos del agente que mejora el olor incluyen trehalosa, ácido málico, maltosa, gluconato de potasio, aceite esencial de anís, aceite esencial de vainilla, aceite esencial de cardamomo, y un ingrediente farmacológico bruto.

El primer medicamento de la presente invención puede estar en forma de una preparación líquida o una preparación sólida, y está preferiblemente en forma de una preparación líquida. Cuando se pretende preparar una preparación líquida, la preparación líquida se puede producir mezclando el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol y opcionalmente un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente tamponante, un agente calmante y similares para disolver, suspender o emulsionar estos componentes. Cuando el primer medicamento de la presente invención pretende prepararse como un fármaco de administración transnasal, también se prefiere añadir adicionalmente un agente espesante para aumentar la viscosidad de la disolución, impartiendo de este modo capacidad de retención. Cuando el primer medicamento de la presente invención pretende prepararse como una preparación sólida, el sólido preparado puede prepararse mezclando el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol y opcionalmente un excipiente, un ligante, un agente desintegrante o un aditivo apropiado distinto homogéneamente, granulando después la mezcla resultante mediante un método de granulación apropiado para producir gránulos, y después transformando los gránulos en un polvo o gránulos finos mediante un método de secado apropiado.

Cuando el primer medicamento de la presente invención se prepara como un fármaco de administración transnasal, el primer medicamento puede envasarse en un recipiente para administración transnasal en el uso. Como recipiente para administración transnasal, se puede usar un recipiente adecuado disponible comercialmente.

Un ejemplo más específico de la forma del primer medicamento de la presente invención es un fármaco de combinación del compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol. El fármaco de combinación es una composición farmacéutica en donde el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol están contenidos en un estado mixto. Según este fármaco de combinación, el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol se pueden administrar simultáneamente en cualquier forma de dosificación.

Otro ejemplo específico de la forma del primer medicamento de la presente invención es un kit que incluye un agente medicinal que contiene el compuesto de rifampicina y un agente medicinal que contiene el compuesto de resveratrol. Estos agentes medicinales pueden prepararse usando el mismo material base y/o el mismo aditivo, o pueden prepararse usando materiales base y/o aditivos que se seleccionan respectivamente para el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol. Según el kit, el compuesto de rifampicina y el compuesto de resveratrol se pueden administrar por separado en cualquier forma de dosificación. Cuando el kit se aplica a un dispositivo de administración transnasal equipado con un único cartucho empaquetado con el agente medicinal que contiene el compuesto de rifampicina y otro cartucho único empaquetado con el agente medicinal que contiene el compuesto de resveratrol por dispositivo de administración transnasal, el kit permite la administración simultánea de ambos componentes.

## Dosis y uso

El primer medicamento de la presente invención contiene resveratrol en combinación con rifampicina y, como resultado, puede reducirse significativamente en efectos secundarios adversos y puede administrarse durante un largo período. Además, el primer medicamento de la presente invención contiene resveratrol en combinación con rifampicina y, como resultado, puede mejorarse significativamente en el efecto de eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Por lo tanto, el primer medicamento puede administrarse a una dosis menor que la cantidad eficaz cuando se usa como un antibiótico. Por lo tanto, el primer medicamento de la presente invención puede administrarse a una dosis menor durante un período más largo en comparación con el caso en donde se administra rifampicina como antibiótico. La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse en una forma adecuada para una cualquiera de administración oral, administración subcutánea y administración transnasal. Entre estas vías de administración, el primer medicamento de la presente invención se prepara más preferiblemente en una forma adecuada para la administración transnasal, desde el punto de vista de que la vía de administración no es invasiva y se puede lograr un efecto supresor de efectos secundarios adversos aún más deseable y desde el punto de vista de que la administración se realiza a una dosis menor y/o durante un período más largo.

Debido a que el primer medicamento de la presente invención puede tener efectos secundarios adversos significativamente reducidos, la dosis del primer medicamento de la presente invención para un cuerpo humano puede ser tal que la dosis del compuesto de rifampicina puede llegar a ser menor que la dosis empleada cuando el compuesto de rifampicina se administra como un antibiótico (por ejemplo, 7,5 a 10 mg/kg·día). Por ejemplo, la dosis del compuesto de rifampicina es 1/2 o menos, preferiblemente 1/3 o menos, más preferiblemente 1/3,75 o menos, de la dosis empleada cuando el compuesto de rifampicina se administra como un antibiótico (por ejemplo 7,5 a 10 mg/kg·día). Cuando el primer medicamento de la presente invención pretende prepararse para uso en administración transnasal, la dosis del compuesto de rifampicina es, por ejemplo, 1/5 o menos de la dosis empleada cuando el compuesto de rifampicina se administra oralmente como un antibiótico (por ejemplo, 7,5 a 10 mg/kg·día).

Un ejemplo más específico de la dosis del primer medicamento de la presente invención para un cuerpo humano es tal que el límite inferior de la dosis del compuesto de rifampicina es, por ejemplo, 0,15 mg/kg·día o más, preferiblemente 0,3 mg/kg·día o más, más preferiblemente 0,75 mg/kg·día o más, aún más preferiblemente 1 mg/kg·día o más, desde el punto de vista de que puede ejercerse el efecto farmacológico. El límite superior de la dosis del compuesto de rifampicina para un cuerpo humano es, por ejemplo, 3,75 mg/kg·día o menos, preferiblemente 2,5 mg/kg·día o menos, más preferiblemente 2 mg/kg·día o menos, desde el punto de vista de que pueden reducirse los efectos secundarios adversos.

Cuando el primer medicamento de la presente invención se prepara para administración transnasal, la dosis del compuesto de rifampicina puede reducirse aún más. El primer medicamento de la presente invención contiene el compuesto de resveratrol en combinación con el compuesto de rifampicina y, como resultado, puede mejorar significativamente el efecto de eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Por lo tanto, cuando se combina con el compuesto de rifampicina, el efecto para eliminar una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa se puede ejercer de manera eficaz incluso a una dosis a la que el compuesto de rifampicina solo no puede lograr un efecto eficaz para eliminar una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Con respecto al efecto del compuesto de rifampicina combinado con el compuesto de resveratrol, el límite inferior de la dosis del compuesto de rifampicina para un cuerpo humano es, por ejemplo, de 0,001 mg/kg·día o más, preferiblemente de 0,002 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,003 mg/kg·día o más, todavía más preferiblemente de 0,005 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,01 mg/kg·día o más, desde el punto de vista de que puede ejercerse el efecto farmacológico. Desde el punto de vista de que el efecto farmacológico preferido se puede ejercer más eficazmente, el límite inferior de la dosis del compuesto de rifampicina para un cuerpo humano puede ser, por ejemplo, de 0,025 mg/kg·día o más, preferiblemente de 0,05 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,1 mg/kg·día o más. Desde el punto de vista de que la reducción en los efectos secundarios adversos puede lograrse todavía más eficazmente, el límite superior de la dosis del compuesto de rifampicina para un cuerpo humano puede ser de 1,5 mg/kg·día o menos, preferiblemente 1 mg/kg·día o menos, más preferiblemente 0,5 mg/kg·día o menos, todavía más preferiblemente 0,1 mg/kg·día o menos, adicionalmente preferiblemente 0,07 mg/kg·día o menos.

Más específicamente, el intervalo de la dosis del compuesto de rifampicina en el primer medicamento de la presente invención es de 0,001 a 3,75 mg/kg·día, de 0,001 a 2,5 mg/kg·día, de 0,001 a 2 mg/kg·día, de 0,001 a 1,5 mg/kg·día, de 0,001 a 1 mg/kg·día, de 0,001 a 0,5 mg/kg·día, de 0,001 a 0,1 mg/kg·día, de 0,001 a 0,07 mg/kg·día, de 0,002 a 3,75 mg/kg·día, de 0,002 a 2,5 mg/kg·día, de 0,002 a 2 mg/kg·día, de 0,002 a 1,5 mg/kg·día, de 0,002 a 1 mg/kg·día, 0,002 a 0,5 mg/kg·día, de 0,002 a 0,1 mg/kg·día, de 0,002 a 0,07 mg/kg·día, 0,003 a 3,75 mg/kg·día, 0,003 a 2,5 mg/kg·día, 0,003 a 2 mg/kg·día, 0,003 a 1,5 mg/kg·día, 0,003 a 1 mg/kg·día, 0,003 a 0,5 mg/kg·día, 0,003 a 0,1 mg/kg·día, 0,003 a 0,07 mg/kg·día, 0,005 a 3,75 mg/kg·día, 0,005 a 2,5 mg/kg·día, 0,005 a 2 mg/kg·día, 0,005 a 1,5 mg/kg·día, 0,005 a 1 mg/kg·día, 0,005 a 0,5 mg/kg·día, 0,005 a 0,1 mg/kg·día, 0,005 a 0,07 mg/kg·día, 0,01 a 3,75 mg/kg·día, 0,01 a 2,5 mg/kg·día, 0,01 a 2 mg/kg·día, 0,01 a 1,5 mg/kg·día, 0,01 a 1 mg/kg·día, 0,01 a 0,5 mg/kg·día, 0,01 a 0,1 mg/kg·día, 0,01 a 0,07 mg/kg·día, 0,025 a 3,75 mg/kg·día, 0,025 a 2,5 mg/kg·día, 0,025 a 2 mg/kg·día, 0,025 a 1,5 mg/kg·día, 0,025 a 1 mg/kg·día, 0,025 a 0,5 mg/kg·día, 0,025 a 0,1 mg/kg·día, 0,025 a 0,07 mg/kg·día, 0,05 a 3,75 mg/kg·día, 0,05 a 2,5 mg/kg·día, 0,05 a 2 mg/kg·día, 0,05 a 1,5 mg/kg·día, 0,05 a 1 mg/kg·día, 0,05 a 0,5 mg/kg·día, 0,05 a 0,1 mg/kg·día, 0,05 a 0,07 mg/kg·día, 0,1 a 3,75 mg/kg·día, 0,1 a 2,5 mg/kg·día, 0,1 a 2 mg/kg·día, 0,1 a 1,5 mg/kg·día, 0,1 a 1 mg/kg·día, 0,1 a 0,5 mg/kg·día, 0,15 a 3,75 mg/kg·día, 0,15 a 2,5 mg/kg·día, 0,15 a 2 mg/kg·día, 0,15 a 1,5 mg/kg·día, 0,15 a 1 mg/kg·día, 0,15 a 0,5 mg/kg·día, 0,3 a 3,75 mg/kg·día, 0,3 a 2,5 mg/kg·día, 0,3 a 2 mg/kg·día, 0,3 a 1,5 mg/kg·día, 0,75

a 3,75 mg/kg·día, 0,75 a 2,5 mg/kg·día, 0,75 a 2 mg/kg·día, 0,75 a 1,5 mg/kg·día, 1 a 3,75 mg/kg·día, 1 a 2,5 mg/kg·día, 1 a 2 mg/kg·día, o 1 a 1,5 mg/kg·día.

Más específicamente, la dosis del primer medicamento de la presente invención para un cuerpo humano es tal que la dosis del compuesto de resveratrol es, por ejemplo, de 0,025 mg/kg·día o más, preferiblemente de 0,05 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,1 mg/kg·día o más, y también es preferiblemente de 0,15 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,3 mg/kg·día o más, todavía más preferiblemente de 0,75 mg/kg·día o más, especialmente preferiblemente de 1 mg/kg·día o más, desde el punto de vista de la reducción de los efectos secundarios adversos y desde el punto de vista de la mejora en el efecto para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. El límite superior de la dosis del compuesto de resveratrol para un cuerpo humano no está particularmente limitado, y es, por ejemplo, de 3,75 mg/kg·día o menos.

Con respecto al compuesto de resveratrol que se va a combinar con rifampicina, cuando el compuesto de resveratrol se combina con rifampicina, el compuesto de resveratrol puede exhibir una actividad efectiva de protección hepática incluso a una dosis a la que el compuesto de resveratrol solo no puede ejercer una actividad efectiva de protección. Además, no se conoce una actividad para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa avanzada en el compuesto de resveratrol que se va a combinar con rifampicina, y los presentes inventores han encontrado la actividad para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa en el compuesto de resveratrol. En la presente invención, cuando el compuesto de resveratrol se combina con rifampicina, el compuesto de resveratrol puede mejorar significativamente el efecto de eliminar una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa avanzada, incluso a una dosis a la que solo el compuesto de resveratrol puede ejercer una actividad de inhibición de la producción de Aβ lenta. En vista de estos efectos por resveratrol, el límite inferior de la dosis del compuesto de resveratrol para un cuerpo humano puede ser, por ejemplo, de 0,001 mg/kg·día o más, preferiblemente de 0,002 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,003 mg/kg·día o más, todavía más preferiblemente, de 0,005 mg/kg·día o más, lo más preferiblemente de 0,01 mg/kg·día o más, desde el punto de vista del desarrollo de una actividad farmacológica. El límite superior de la dosis del compuesto de resveratrol para un cuerpo humano es preferiblemente de 2,5 mg/kg·día o menos, más preferiblemente de 2 mg/kg·día o menos, todavía más preferiblemente de 1,5 mg/kg·día o menos. Además, el límite superior de la dosis del compuesto de resveratrol para un cuerpo humano también es preferiblemente de 1 mg/kg·día o menos, más preferiblemente de 0,5 mg/kg·día o menos, todavía más preferiblemente de 0,1 mg/kg·día o menos, más preferiblemente de 0,07 mg/kg·día o menos.

Más específicamente, el intervalo de la dosis del compuesto de resveratrol en el primer medicamento de la presente invención es de 0,001 a 3,75 mg/kg·día, de 0,001 a 2,5 mg/kg·día, de 0,001 a 2 mg/kg·día, de 0,001 a 1,5 mg/kg·día, de 0,001 a 1 mg/kg·día, de 0,001 a 0,5 mg/kg·día, de 0,001 a 0,1 mg/kg·día, de 0,001 a 0,07 mg/kg·día, de 0,002 a 3,75 mg/kg·día, de 0,002 a 2,5 mg/kg·día, de 0,002 a 2 mg/kg·día, de 0,002 a 1,5 mg/kg·día, de 0,002 a 1 mg/kg·día, de 0,002 a 0,5 mg/kg·día, de 0,002 a 0,1 mg/kg·día, de 0,002 a 0,07 mg/kg·día, 0,003 a 3,75 mg/kg·día, 0,003 a 2,5 mg/kg·día, 0,003 a 2 mg/kg·día, 0,003 a 1,5 mg/kg·día, 0,003 a 1 mg/kg·día, 0,003 a 0,5 mg/kg·día, 0,003 a 0,1 mg/kg·día, 0,003 a 0,07 mg/kg·día, 0,005 a 3,75 mg/kg·día, 0,005 a 2,5 mg/kg·día, 0,005 a 2 mg/kg·día, 0,005 a 1,5 mg/kg·día, 0,005 a 1 mg/kg·día, 0,005 a 0,5 mg/kg·día, 0,005 a 0,1 mg/kg·día, 0,005 a 0,07 mg/kg·día, 0,01 a 3,75 mg/kg·día, 0,01 a 2,5 mg/kg·día, 0,01 a 2 mg/kg·día, 0,01 a 1,5 mg/kg·día, 0,01 a 1 mg/kg·día, 0,01 a 0,5 mg/kg·día, 0,01 a 0,1 mg/kg·día, 0,01 a 0,07 mg/kg·día, 0,025 a 3,75 mg/kg·día, 0,025 a 2,5 mg/kg·día, 0,025 a 2 mg/kg·día, 0,025 a 1,5 mg/kg·día, 0,025 a 1 mg/kg·día, 0,025 a 0,5 mg/kg·día, 0,025 a 0,1 mg/kg·día, 0,025 a 0,07 mg/kg·día, 0,05 a 3,75 mg/kg·día, 0,05 a 2,5 mg/kg·día, 0,05 a 2 mg/kg·día, 0,05 a 1,5 mg/kg·día, 0,05 a 1 mg/kg·día, 0,05 a 0,5 mg/kg·día, 0,05 a 0,1 mg/kg·día, 0,05 a 0,07 mg/kg·día, 0,1 a 3,75 mg/kg·día, 0,1 a 2,5 mg/kg·día, 0,1 a 2 mg/kg·día, 0,1 a 1,5 mg/kg·día, 0,1 a 1 mg/kg·día, 0,1 a 0,5 mg/kg·día, 0,15 a 3,75 mg/kg·día, 0,15 a 2,5 mg/kg·día, 0,15 a 2 mg/kg·día, 0,15 a 1,5 mg/kg·día, 0,15 a 1 mg/kg·día, 0,15 a 0,5 mg/kg·día, 0,3 a 3,75 mg/kg·día, 0,3 a 2,5 mg/kg·día, 0,3 a 2 mg/kg·día, 0,3 a 1,5 mg/kg·día, 0,75 a 3,75 mg/kg·día, 0,75 a 2,5 mg/kg·día, 0,75 a 2 mg/kg·día, 0,75 a 1,5 mg/kg·día, 1 a 3,75 mg/kg·día, 1 a 2,5 mg/kg·día, 1 a 2 mg/kg·día, o 1 a 1,5 mg/kg·día.

El primer medicamento de la presente invención es adecuado para administración continua, porque se reducen los efectos secundarios adversos. Además, el primer medicamento de la presente invención también es adecuado para la administración continua, porque el primer medicamento puede administrarse a una dosis más pequeña. El periodo de administración del primer medicamento de la presente invención para un cuerpo humano es, por ejemplo, 1 mes o más, preferiblemente 3 meses o más. El primer medicamento de la presente invención puede administrarse durante un periodo aún más largo. Por lo tanto, los ejemplos más preferidos del periodo de administración para un cuerpo humano incluyen 6 meses o más, preferiblemente 1 año o más, más preferiblemente 1,5 años o más, aún más preferiblemente 2 años o más, aún más preferiblemente 2,5 años o más. El periodo de administración puede ser de 3 años o más. El límite superior del periodo de administración para un cuerpo humano no está particularmente limitado, y es, por ejemplo, 10 años o más corto, 8 años o más corto, 6 años o más corto, o 4 años o más corto. El límite superior del periodo de administración puede ser 3 años o más corto. Los ejemplos específicos del periodo de administración incluyen de 1 mes a 10 años, 1 mes a 8 años, 1 mes a 6 años, 1 mes a 4 años, 1 mes a 3 años, 3 meses a 10 años, 3 meses a 8 años, 3 meses a 6 años, 3 meses a 4 años, 3 meses a 3 años, 6 meses a 10 años, 6 meses a 8 años, 6 meses a 6 años, 6 meses a 4 años, 6 meses a 3 años, 1 a 10 años, 1 a 8 años, 1 a 6 años, 1 a 4 años, 1 a 3 años, 1,5 a 10 años, 1,5 a 8 años, 1,5 a 6 años, 1,5 a 4 años, 1,5 a 3 años, 2 a 10 años, 2 a 8 años, 2 a 6 años, 2 a 4 años, 2 a 3 años, 2,5 a 10 años, 2,5 a 8 años, 2,5 a 6 años, 2,5 a 4 años, 2,5 a 3 años, 3 a 10 años, 3 a 8 años, 3 a 6 años y 3 a 4 años. El intervalo de administración es cada día, cada dos días, o una o dos veces por semana, preferiblemente cada dos días o cada día, aún más preferiblemente cada día.

Sujeto a administrar

El primer medicamento de la presente invención se puede usar para la prevención de una enfermedad neurodegenerativa y el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía.

5 Debido a que el primer medicamento de la presente invención es adecuado para la administración a largo plazo, el primer medicamento se usa preferiblemente para la prevención de una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa incluye la enfermedad de Alzheimer (EA), una tauopatía y una sinucleinopatía. Los ejemplos de tauopatía incluyen enfermedad de Pick, degeneración corticobasal (DCB), degeneración lobular frontotemporal (DLFT) que incluye parálisis supranuclear progresiva (PSP) y EA. Los ejemplos de la sinucleinopatía incluyen demencia con cuerpos de Lewy (DCL), enfermedad de Parkinson (EP) y atrofia sistémica múltiple (ASM) (preferiblemente, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson). Cuando el primer medicamento de la presente invención se usa para la prevención de una enfermedad neurodegenerativa, el sujeto a administrar no está particularmente limitado, siempre que el sujeto sea un no progresor que tenga un alto riesgo de inicio. Los ejemplos del no progresor que tiene un alto riesgo de inicio incluyen: en cuanto a la EA, una persona normal que se determina que es positiva para la aparición de placas seniles mediante formación de imágenes de amiloide, y un miembro de una familia que tiene un historial familiar de enfermedad de Alzheimer familiar; en cuanto a tauopatía, una persona normal que se determina que es positiva para la aparición de inclusiones de tau mediante formación de imágenes de tau, y un miembro de una familia que tiene un historial familiar de tauopatía familiar (por ejemplo, FTDP-17); y en cuanto a sinucleinopatía, una persona normal que se determina que es positiva para la aparición de cuerpos de Lewy mediante formación de imágenes de sinucleína, una persona normal que se determina que tiene anomalía de señal mediante escintigrafía del transportador de dopamina, y un miembro de una familia que tiene un historial familiar de sinucleinopatía familiar (por ejemplo, enfermedad de Parkinson familiar).

Además, debido a que el primer medicamento de la presente invención tiene una actividad extremadamente superior para eliminar un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa, el primer medicamento también puede usarse para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa avanzada. Cuando se usa el primer medicamento de la presente invención para el tratamiento de sinucleinopatía, el sujeto que va a administrarse no está particularmente limitado, siempre que se haya diagnosticado que el sujeto tiene sinucleinopatía y se determine que requiere la inhibición de la progresión de un síntoma de sinucleinopatía (por ejemplo, función cognitiva) o la mejora del síntoma. El primer medicamento de la presente invención puede aplicarse preferiblemente a un paciente que tiene demencia con cuerpos de Lewy.

Actividad farmacológica

El compuesto de rifampicina se administra al cerebro tras la administración, y puede suprimir la formación o agregación de un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa o eliminar el oligómero formado o agregado de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa. Como resultado, la aparición de la enfermedad neurodegenerativa puede retrasarse, o puede mejorarse un síntoma de la enfermedad neurodegenerativa avanzada (por ejemplo, la recuperación del deterioro de la memoria debido a la recuperación de las sinapsis).

Las dendritas de una neurona epitelial olfativa alcanzan la mucosa nasal en una parte superior de la cavidad nasal, y la información sobre el olor que se recibe mediante un receptor olfativo localizado en las superficies de las células se administra a los bulbos olfativos en el cerebro a través de un axón de la neurona epitelial olfativa. No existe barrera hematoencefálica (BHE) entre la mucosa nasal y la neurona epitelial olfativa. Aunque hay un líquido cefalorraquídeo alrededor de un haz nervioso en donde se agrupan axones de la presente neurona epitelial olfativa, tampoco está presente en esta región ninguna barrera de sangre-líquido cefalorraquídeo (BSLCR) que inhiba el intercambio de masa entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, cuando el primer medicamento de la presente invención se administra por vía transnasal, el compuesto de rifampicina (un principio activo) que alcanza la mucosa nasal puede captarse por la neurona epitelial olfativa o el líquido cefalorraquídeo y puede administrarse al cerebro sin verse afectado por la BHE y BSLCR.

De esta manera, cuando el primer medicamento de la presente invención se administra por vía transnasal, se puede mejorar la administración directa del compuesto de rifampicina al cerebro y, por lo tanto, se puede suprimir el primer paso al hígado. Por lo tanto, en este caso, el primer medicamento de la presente invención es no invasivo con respecto al tipo de administración, puede ejercer un efecto farmacológico alto todavía más mejorado debido a la administración directa mejorada al cerebro, y también puede ejercer un efecto supresor de efectos secundarios adversos todavía más significativo debido a la inhibición del primer paso al hígado.

2. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene compuesto de resveratrol

El segundo fármaco profiláctico o terapéutico de la presente invención (también denominado como "el segundo medicamento de la presente invención", en lo sucesivo) es para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa administrado por vía transnasal, que comprende resveratrol, en donde una dosis del resveratrol es de 0,05 a 0,28 mg/kg·día y en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía. El segundo medicamento de la presente invención contiene el compuesto de

resveratrol como un agente único. En el segundo medicamento de la presente invención, la expresión "el compuesto de resveratrol está contenido como un agente único" significa que el compuesto de resveratrol no se usa en combinación con el compuesto de rifampicina con el fin de distinguir el segundo medicamento de la presente invención del primer medicamento de la presente invención, en donde la adición de otros componentes activos farmacológicos es aceptable.

#### Compuesto de resveratrol

El segundo medicamento de la presente invención contiene un compuesto de resveratrol que es resveratrol. El compuesto de resveratrol usado en el segundo medicamento de la presente invención puede presentar, por ejemplo, un efecto para eliminar lentamente un oligómero de una proteína causante de una enfermedad neurodegenerativa y mejorar la función cognitiva cuando se administra transnasalmente de forma continua a una dosis baja.

Los detalles sobre el compuesto de resveratrol son como se describen en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene la combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol". El contenido del compuesto de resveratrol en el segundo medicamento de la presente invención es como se describe con respecto al contenido del compuesto de resveratrol en el primer medicamento en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene la combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol".

#### Forma de dosificación

La forma de dosificación del segundo medicamento de la presente invención es la misma que la forma de dosificación del primer medicamento como se describe en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene una combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol" en la medida en que sea adecuado para la administración transnasal.

#### Uso/dosis

El segundo medicamento de la presente invención se prepara en una forma adecuada para la administración transnasal con el fin de lograr una eficacia en un paciente con enfermedad neurodegenerativa a una dosis baja especificada. La dosis del segundo medicamento de la presente invención para un cuerpo humano es tal que la dosis del compuesto de resveratrol es de 0,05 a 0,28 mg/kg·día. El segundo medicamento de la presente invención puede ejercer su efecto farmacológico lentamente incluso a una dosis baja.

Más específicamente, el intervalo de la dosis del compuesto de resveratrol en el segundo medicamento de la presente invención es de 0,05 a 0,28 mg/kg·día, de 0,05 a 0,24 mg/kg·día, de 0,05 a 0,2 mg/kg·día, de 0,05 a 0,15 mg/kg·día, de 0,05 a 0,1 mg/kg·día, de 0,05 a 0,08 mg/kg·día, de 0,05 a 0,06 mg/kg·día, de 0,1 a 0,28 mg/kg·día, de 0,1 a 0,24 mg/kg·día, de 0,1 a 0,2 mg/kg·día, de 0,1 a 0,15 mg/kg·día, de 0,2 a 0,28 mg/kg·día, de 0,2 a 0,24 mg/kg·día, o de 0,25 a 0,28 mg/kg·día.

El segundo medicamento de la presente invención puede administrarse aproximadamente de 1 a 4 veces al día de tal manera que el compuesto de resveratrol puede administrarse a la dosis mencionada anteriormente. El periodo de administración a un cuerpo humano es, por ejemplo, 1 mes o más, preferiblemente 3 meses o más, más preferiblemente 6 meses o más, aún más preferiblemente 1 año o más, aún más preferiblemente 1,5 años o más. El primer medicamento de la presente invención puede administrarse durante un periodo considerablemente largo. Por lo tanto, más preferiblemente, el periodo de administración a un cuerpo humano es, por ejemplo, 2,5 años o más, más preferiblemente 2,8 años o más, especialmente preferiblemente 3 años o más. El límite superior del periodo de administración a un cuerpo humano no está particularmente limitado, y es, por ejemplo, 10 años o menos, 8 años o menos, 6 años o menos, o 4 años o menos. Más específicamente, el periodo de administración es de 1 mes a 10 años, de 1 mes a 8 años, de 1 mes a 6 años, de 1 mes a 4 años, de 3 meses a 10 años, de 3 meses a 8 años, de 3 meses a 6 años, de 3 meses a 4 años, de 6 meses a 10 años, de 6 meses a 8 años, de 6 meses a 6 años, de 6 meses a 4 años, de 1 a 10 años, de 1 a 8 años, de 1 a 6 años, de 1 a 4 años, de 1,5 a 10 años, de 1,5 a 8 años, de 1,5 a 6 años, de 1,5 a 4 años, de 2 a 10 años, de 2 a 8 años, de 2 a 6 años, de 2 a 4 años, de 2,5 a 10 años, de 2,5 a 8 años, de 2,5 a 6 años, de 2,5 a 4 años, de 3 a 10 años, de 3 a 8 años, de 3 a 6 años o de 3 a 4 años. El intervalo de administración es cada día, cada dos días, o una o dos veces por semana. El intervalo de administración es cada día, cada dos días, o una o dos veces por semana, preferiblemente cada dos días o cada día, aún más preferiblemente cada día.

#### Sujeto para la administración

El segundo medicamento de la presente invención se puede usar para la prevención de una enfermedad neurodegenerativa y el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía.

El sujeto para la administración del segundo medicamento de la presente invención es el mismo que el descrito en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene la combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol".

Particularmente, el segundo medicamento de la presente invención puede usarse preferiblemente para la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA). En este caso, los ejemplos específicos del sujeto que se va a administrar incluyen: una persona normal que se determina que es positiva a la aparición de placas seniles mediante formación de imágenes amiloides; y un miembro de una familia que tiene un historial familiar de enfermedad de Alzheimer familiar. Además, el segundo medicamento de la presente invención también puede usarse con el fin de mejorar un síntoma asociado con el deterioro de una función cerebral, más específicamente la mejora de la función cognitiva (por ejemplo, pérdida de memoria). En este caso, los ejemplos específicos del sujeto a administrar incluyen: una persona que tiene el deterioro de una función cerebral, más específicamente una persona que tiene el deterioro de la función cognitiva; y una persona que solicita la supresión o mejora del deterioro de la función cognitiva relacionada con el envejecimiento.

### 3. Alimento que mejora la función cerebral que contiene compuesto de resveratrol

El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción (no reivindicado) se caracteriza por contener un compuesto de resveratrol seleccionado del grupo que consiste en resveratrol y un derivado de resveratrol y que se usa para la mejora de una función cerebral a una dosis específica. El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción contiene el compuesto de resveratrol en forma de un único agente. La expresión "el compuesto de resveratrol está contenido en forma de un único agente en el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción" tiene el mismo significado que la expresión "el compuesto de resveratrol está contenido en forma de un único agente en el segundo medicamento de la presente invención".

#### Compuesto de resveratrol

El alimento para mejorar la función cerebral de la presente descripción contiene un compuesto de resveratrol seleccionado del grupo que consiste en resveratrol y un derivado del mismo. Cuando el compuesto de resveratrol en el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción se toma de forma continua a una dosis baja, el compuesto de resveratrol puede ejercer un efecto para mejorar la función cognitiva o similar, aunque el compuesto de resveratrol sea un agente individual.

Los detalles sobre el compuesto de resveratrol son como se describe en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene la combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol. El contenido del compuesto de resveratrol en el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción es el mismo que el contenido del compuesto de resveratrol en el primer medicamento como se describe en la sección "1. Fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas que contiene la combinación de compuesto de rifampicina y compuesto de resveratrol".

#### Forma de dosificación

La forma de dosificación del alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede tener una forma líquida o una forma sólida. Los ejemplos de la forma líquida incluyen una preparación líquida, una bebida, una emulsión, una suspensión, un alcohol, un jarabe y un elixir (incluyendo un extracto blando), y los ejemplos de la forma sólida incluyen comprimidos, píldoras, un polvo, gránulos sutiles, gránulos, comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas duras y cápsulas blandas), una pastilla, un agente masticable y un extracto seco.

El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede usarse como un alimento general (incluyendo una bebida), un alimento con reivindicaciones de salud (incluyendo un alimento para usos de salud especificados, un alimento con reivindicaciones de función nutritiva y un suplemento), un alimento médico, un medicamento o un cuasifármaco, y también puede usarse como un aditivo o similar para otros alimentos, medicamentos, cuasifármacos y otros.

El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede contener al menos un excipiente, agente desintegrante, agente diluyente, agente lubricante, agente perfumante, agente colorante, agente edulcorante, agente aromatizante, agente de suspensión, agente hidratante, agente emulsionante, agente dispersante, adyuvante, agente antiséptico, agente tamponante, ligante, agente estabilizante, agente de carga, agente espesante, agente de ajuste del pH, tensioactivo, agente de recubrimiento, ingrediente nutriente o similares, sitológicamente o farmacéuticamente aceptable, dependiendo del tipo de forma de dosificación del mismo.

#### Uso/dosis

La cantidad de ingesta del alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción en un cuerpo humano es tal que la cantidad de ingesta del compuesto de resveratrol puede llegar a ser de 3,75 mg/kg·día o menos. Debido a que el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede ejercer el efecto farmacológico del mismo lentamente incluso a una dosis baja, la cantidad de ingesta del compuesto de resveratrol puede ser de 2,5 mg/kg·día o menos, 2 mg/kg·día o menos o 1,5 mg/kg·día o menos.

Desde el punto de vista del desarrollo del efecto de mejora de la función cerebral, el límite inferior de la cantidad de ingesta del compuesto de resveratrol en el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción es de

0,1 mg/kg·día o más, preferiblemente de 0,15 mg/kg·día o más, más preferiblemente de 0,3 mg/kg·día o más, todavía más preferiblemente de 0,75 mg/kg·día o más, adicionalmente preferiblemente de 1 mg/kg·día o más.

Más específicamente, el intervalo de la cantidad de ingesta del compuesto de resveratrol en el alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción es de 0,1 a 3,75 mg/kg·día, de 0,1 a 2,5 mg/kg·día, de 0,1 a 1,5 mg/kg·día, de 0,15 a 3,75 mg/kg·día, de 0,15 a 2,5 mg/kg·día, de 0,15 a 1,5 mg/kg·día, de 0,3 a 3,75 mg/kg·día, de 0,3 a 2,5 mg/kg·día, de 0,3 a 2 mg/kg·día, de 0,3 a 1,5 mg/kg·día, de 0,75 a 3,75 mg/kg·día, de 0,75 a 2,5 mg/kg·día, de 0,75 a 2 mg/kg·día, de 0,75 a 1,5 mg/kg·día, 1 a 3,75 mg/kg·día, 1 a 2,5 mg/kg·día, 1 a 2 mg/kg·día, o 1 a 1,5 mg/kg·día.

El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede tomarse aproximadamente de 1 a 4 veces al día en una cantidad tal que la dosis del compuesto de resveratrol pueda convertirse en la dosis mencionada anteriormente. El periodo de ingesta para un cuerpo humano es, por ejemplo, 1 mes o más, preferiblemente 3 meses o más, más preferiblemente 6 meses o más, todavía más preferiblemente 1 año o más, más preferiblemente de 1,5 años o más. El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede tomarse durante un periodo considerablemente largo. Por lo tanto, más preferiblemente, el periodo de ingesta para un cuerpo humano es, por ejemplo, preferiblemente 2,5 años o más, aún más preferiblemente 2,8 años o más, más preferiblemente 3 años o más. El límite superior del periodo de ingesta para un cuerpo humano no está particularmente limitado, y es, por ejemplo, 10 años o menos, 8 años o menos, 6 años o menos, o 4 años o menos. Más específicamente, el periodo de ingesta es de 1 mes a 10 años, de 1 mes a 8 años, de 1 mes a 6 años, de 1 mes a 4 años, de 3 meses a 10 años, de 3 meses a 8 años, de 3 meses a 6 años, de 3 meses a 4 años, de 6 meses a 10 años, de 6 meses a 8 años, de 6 meses a 6 años, de 6 meses a 4 años, de 1 a 10 años, de 1 a 8 años, de 1 a 6 años, de 1 a 4 años, de 1,5 a 10 años, de 1,5 a 8 años, de 1,5 a 6 años, de 1,5 a 4 años, de 2 a 10 años, de 2 a 8 años, de 2 a 6 años, de 2 a 4 años, de 2 a 4 años, de 2,5 a 10 años, de 2,5 a 8 años, de 2,5 a 6 años, de 2,5 a 4 años, de 3 a 10 años, de 3 a 8 años, de 3 a 6 años, de 3 a 4 años. El intervalo de ingesta es todos los días, días alternos, o una o dos veces por semana, preferiblemente días alternos o todos los días, todavía más preferiblemente todos los días.

Sujeto de ingesta

El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción puede usarse para mejorar un síntoma asociado con el deterioro de una función cerebral, más específicamente para mejorar la función cognitiva (por ejemplo, pérdida de memoria). En este caso, un ejemplo específico del sujeto de ingesta es una persona que ha tenido el deterioro de una función cerebral, más específicamente una persona que ha tenido el deterioro de la función cognitiva y una persona que requiere la supresión o mejora del deterioro de la función cognitiva relacionado con la edad. El alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción también se puede usar para prevenir o mejorar la fatiga asociada con el uso de una función cerebral.

Los ejemplos más específicos del sujeto para la ingestión del alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción incluyen: una persona de mediana edad y anciana que solicita la mejora de la pérdida de memoria; una persona que solicita la mejora de la pérdida de memoria aumentada con la edad; una persona que solicita el mantenimiento de la capacidad de memoria (es decir, una capacidad para almacenar y recuperar comportamientos y materia evaluada en la vida diaria) que disminuye con la edad; una persona que solicita el mantenimiento de la atención (es decir, una capacidad para mantener la atención para mantener un solo comportamiento) que disminuye con la edad; y una persona que solicita la mejora en la precisión de la memoria (es decir, recuperación de una materia percibida/reconocida) que disminuye con la edad; y otras. Un ejemplo más específico adicional del sujeto para la ingestión del alimento que mejora la función cerebral de la presente descripción es una persona que solicita la reducción de la fatiga cerebral, la claridad cerebral, la calma del cerebro, el apoyo del funcionamiento del cerebro, o similares.

### Ejemplos

La presente invención se describirá más específicamente a modo de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

Ejemplo de ensayo 1 (para referencia)

Cada una de las composiciones de administración que contienen o no rifampicina se administró a ratones modelo de enfermedad de Alzheimer mostrados en la tabla 1 cada día durante 1 mes a una dosis y uso mostrados en la tabla 1.

Sujetos de administración

Se proporcionaron ratones APP<sub>OSK</sub> machos de once meses de edad (Tomiya et al. J Neurosci. 2010; 30: 4845-56). El peso corporal de cada una de los ratones APP<sub>OSK</sub> era de aproximadamente 30 g. Sesenta ratones APP<sub>OSK</sub> se dividieron en cinco grupos A a E, incluyendo cada uno 12 ratones. Por separado, se proporcionaron 12 ratones de tipo silvestre (compañero de camada no Tg) de los mismos meses de edad. Los ratones APP<sub>OSK</sub> eran ratones transgénicos con proteína precursora amiloide (APP) (modelos de enfermedad de Alzheimer) y tenían acumulación de proteína amiloide β (Aβ).

Composiciones de administración

5 En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5 % en p/v (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendió fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, Rifampicina  $\geq$  97 % (HPLC), polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifampicina AMP, rifampina, R3501) en una cantidad tal que pudieran lograrse cada una de las dosis mostradas en los ejemplos de trabajo de referencia 1 a 4 en la tabla 1. De esta manera, se prepararon composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 1 a 2, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que el fármaco de rifampicina no estaba contenido.

10 Métodos de administración

Para la administración oral, se usó un sonido oral para roedores; para la administración transnasal, se usó un pipetman (punta blanca); y para la administración subcutánea, se usó una jeringa de inyección. Todas estas administraciones se llevaron a cabo sin anestesia.

Tabla 1

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de trabajo de referencia 1	Ejemplo de trabajo de referencia 2	Ejemplo de trabajo de referencia 3	Ejemplo de trabajo de referencia 4
Dosis/día	300 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/300 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,05 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/300 $\mu$ l de CMC
Uso	Oral	Transnasal	Oral	Transnasal	Transnasal	Subcutáneo
Sujeto de administración	No Tg (tipo silvestre)	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>

15

Resultado 1 - ensayo conductual (función cognitiva)

20 Los ratones (de 12 meses) después de la finalización de la administración se sometieron a un ensayo conductual, y se compararon los efectos de la rifampicina sobre la función cognitiva de los ratones. El ensayo conductual se realizó determinando la memoria de referencia espacial de cada uno de los ratones usando un laberinto de agua de Morris de acuerdo con el método descrito en Umeda et al. Brain 2016; 139: 1568-86. Los ratones que se sometieron al ensayo conductual fueron los siguientes: 12 ratones (ejemplo de trabajo de referencia 1, ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3), 11 ratones (ejemplo de referencia 1, ejemplo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 4), excluyendo los ratones muertos durante la administración.

25 Los resultados del ensayo conductual se muestran en la Fig. 1. En toda la administración oral (oral), la administración transnasal (intranasal) y la administración subcutánea (subcutánea), se confirmó la mejora del deterioro de la memoria en los ratones APP<sub>OSK</sub>. Sin embargo, en el caso de la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), el efecto de mejora fue insuficiente. Por el contrario, en cada uno de los casos de administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2 y ejemplo de trabajo de referencia 3) y el caso de administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4), el efecto de mejora estuvo al mismo nivel que en los ratones de tipo silvestre. Además, en el caso de 30 administración transnasal, incluso cuando la dosis se redujo a 1/5 (0,05 mg/día) (ejemplo de trabajo de referencia 3), se confirmó que el efecto de mejora era mayor que en el caso de administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1).

Resultado 2 - disfunción hepática

35 Se recogió sangre de cada uno de los ratones después de la finalización del ensayo conductual, y luego se separó el suero de la sangre para preparar una muestra de suero. Se midieron las enzimas hepáticas AST (GOT) y ALT (GPT) en la muestra de suero, y se realizó una comparación con respecto al grado de disfunción hepática provocado por la rifampicina.

40 Los resultados de la medición de las enzimas hepáticas se muestran en la tabla 2. En comparación con los ratones APP<sub>OSK</sub> a los que se administró CMC (ejemplo de referencia 2), los ratones a los que se administró RFP (ejemplo de trabajo de referencia 1) mostraron un aumento significativo en el nivel de AST y, por lo tanto, se sugirió el desarrollo de hepatotoxicidad. Por el contrario, en los ratones a los que se administró por vía transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3), se observó una tendencia significativa a disminuir la AST en comparación con el ejemplo de trabajo de referencia 1. Particularmente en los ratones a los que se había administrado por vía transnasal a una dosis más baja (ejemplo de trabajo de referencia 3), se observó una tendencia bastante más

significativa a disminuir la AST. En el caso de la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4), no se observó el aumento en el nivel de AST. Con respecto a ALT, no se observó ningún cambio significativo en ninguno de los métodos de administración.

Tabla 2

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de trabajo de referencia 1	Ejemplo de trabajo de referencia 2	Ejemplo de trabajo de referencia 3	Ejemplo de trabajo de referencia 4
	No Tg	APP <sub>OSK</sub>				
	CMC	CMC	Rifampicina (mg/día)			
			0,25	0,25	0,05	0,25
	Oral	Transnasal	Oral	Transnasal	Transnasal	Subcutáneo
	n = 10	n = 9	n = 12	n = 12	n = 11	n = 10
AST	74 ± 5	104 ± 13	248 ± 56*	189 ± 25	165 ± 32	72 ± 6
ALT	29 ± 1	35 ± 3	39 ± 5	45 ± 5	40 ± 10	29 ± 2

Se expresó un valor numérico para cada uno de AST y ALT en la media ± EEM (UI/L).

\*Con respecto a los valores de AST en ratones no Tg, ratones Tg a los que se administró CMC y ratones Tg a los que se administró por vía subcutánea, el valor de p (de acuerdo con el ensayo de Tukey-Kramer) de la diferencia entre los grupos fue p < 0,05.

En ratones C57BL6, los valores normales para AST y ALT fueron 68 ± 24 y 30 ± 8, respectivamente.

5

### Resultados 3 - Tinción inmunohistoquímica (patología cerebral)

Se extrajo el cerebro de cada uno de los ratones después de completar el ensayo conductual, y se realizó la comparación con respecto al efecto de la rifampicina sobre los oligómeros de Aβ, sinaptofisina y tau fosforilada mediante tinción inmunohistoquímica.

10 Cada uno de los oligómeros de Aβ (se ha creído que los oligómeros de Aβ causan la fosforilación de tau y la disminución en sinaptofisina), sinaptofisina (una proteína marcadora para una sinapsis) y tau fosforilada se tiñó mediante un método de tinción inmunohistoquímica de acuerdo con el procedimiento descrito en Umeda et al. Brain  
 2016; 139: 1568-86. Para la tinción de los oligómeros de Aβ, se usó el anticuerpo 11A1 (Immuno-Biological  
 15 Laboratories Co, Ltd.); para la tinción de sinaptofisina, se usó el anticuerpo SVP-38 (Sigma); y para la tinción de tau fosforilada, se usó el anticuerpo monoclonal de ratón PHF-1 (un anticuerpo anti-p-Ser396/404-tau, proporcionado por Peter Davies, Ph. d., Albert Einstein College of Medicine). Después de la tinción, cada uno de los oligómeros de Aβ, sinaptofisina y tau fosforilada se cuantificó usando Image-J de NIH.

Las fotografías de los tejidos después de la inmunotinción de los oligómeros Aβ y la sinaptofisina se muestran en la Fig. 2. En la Fig. 2, la columna superior muestra tejidos CA3 del hipocampo y la columna inferior muestra tejidos CA2/3 del hipocampo. En cada una de la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) de RFP, los oligómeros de Aβ acumulados en el cerebro disminuyeron, mientras que se recuperó la sinaptofisina disminuida.

25 Los resultados de la cuantificación de oligómeros de Aβ que se obtuvieron a partir de los resultados de inmunotinción mostrados en la Fig. 2 se muestran en la Fig. 3. En cada una de la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) de RFP, los oligómeros Aβ se redujeron al menos al mismo nivel que en los ratones de tipo silvestre (ejemplo de referencia 1). Cuando se realizó la comparación a la misma dosis, se observó el efecto de reducción más alto debido a la eliminación de oligómeros de Aβ en la  
 30 administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2).

Los resultados de la cuantificación de sinaptofisina que se obtuvieron a partir de los resultados de inmunotinción mostrados en la Fig. 2 se muestran en la Fig. 4. En cada una de la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) de RFP, la sinaptofisina en el hipocampo mostró una  
 35 tendencia a la recuperación. Particularmente, el efecto obtenido en el caso de la administración oral (ejemplo de trabajo

de referencia 1) fue pobre, mientras que la recuperación observada en cada uno de los casos de administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y el caso de administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) fue el mismo nivel que en los ratones de tipo silvestre (ejemplo de referencia 1). Además, al igual que los resultados del ensayo conductual, en el caso de la administración transnasal, se confirmó que el efecto fue mayor que en la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1) incluso cuando la dosis se redujo a 1/5 (0,05 mg/día) (ejemplo de trabajo de referencia 3).

Las fotografías de tejidos después de la inmunotinción de tau fosforilada se muestran en la Fig. 5. La Fig. 5 muestra tejidos CA2/3 del hipocampo. En toda la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) de RFP, la cantidad de tau fosforilada acumulada en el cerebro disminuyó.

Los resultados de la cuantificación de tau fosforilada que se obtuvieron a partir de los resultados de la inmunotinción mostrados en la Fig. 5 se muestran en la Fig. 6. En toda la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1), la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) de RFP, la tau fosforilada en el hipocampo mostró una tendencia decreciente. Particularmente, el efecto por la administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1) fue pobre, mientras que el efecto por cada una de la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2, ejemplo de trabajo de referencia 3) y la administración subcutánea (ejemplo de trabajo de referencia 4) fue alto. Cuando se realizó la comparación a la misma dosis, el efecto de reducción por la eliminación de tau fosforilada fue mayor en la administración transnasal (ejemplo de trabajo de referencia 2).

A partir de los resultados mencionados anteriormente, se demostró que, en la administración de rifampicina, la administración transnasal fue más superior que la administración oral debido a un efecto farmacológico más alto y efectos secundarios adversos reducidos, y fue más superior que la administración subcutánea debido a la no invasión de la misma. El período de administración de 1 mes para un ratón que indujo estos resultados corresponde a aproximadamente 3,3 años para un cuerpo humano. Por lo tanto, se demostró que la administración transnasal de rifampicina era adecuada para una administración a largo plazo y, por lo tanto, era adecuada para el tratamiento de la demencia, así como para la prevención de la demencia.

La extrapolación de una cantidad eficaz en un ratón a una cantidad eficaz en un cuerpo humano puede realizarse apropiadamente teniendo en cuenta la diferencia en tamaño, forma y función de la nariz, mucosa nasal y nervio olfativo. En los ejemplos de trabajo de referencia mencionados anteriormente, se demostró que las dosis transnasales de 0,05 mg/ratón/día (1,67 mg/kg·día) y 0,25 mg/ratón/día (8,33 mg/kg día) por ratón (peso corporal: aproximadamente 30 g) eran dosis eficaces. A partir de los resultados obtenidos, se esperaba que el efecto pudiera ejercerse a una dosis de aproximadamente 1/10 de cada una de las dosis. Además, también se consideró que la administración durante un período más largo era posible. Por lo tanto, teniendo en cuenta esta posibilidad de administración a largo plazo, se esperaba que el efecto pudiera lograrse incluso a una dosis más pequeña (por ejemplo, 0,15 mg/kg·día). Por otro lado, la preparación se formuló de tal manera que la dosis oral de rifampicina en un cuerpo humano fuera de 450 a 600 mg/60 kg·día (7,5 a 10 mg/kg·día), y el efecto se ejerció incluso a una dosis de administración transnasal más pequeña, es decir, una cantidad de 1/5 de la dosis oral, en los ejemplos de trabajo de referencia mencionados anteriormente. En vista de estos hechos, se consideró que, en la administración a un cuerpo humano, una dosis de 1/2 de la dosis empleada convencionalmente (por ejemplo, 3,75 mg/kg·día) podría ser obviamente eficaz. Por estas razones, en la administración a un cuerpo humano, se consideró una dosis de 0,15 a 3,75 mg/kg al día como una dosis eficaz. Además, como se menciona en el ejemplo de ensayo 2 a continuación, la administración transnasal de rifampicina fue adecuada para la prevención o el tratamiento de la sinucleinopatía y, por lo tanto, esta dosis también podría considerarse como una dosis eficaz para la sinucleinopatía.

Ejemplo de ensayo 2 (para referencia)

Cada una de las composiciones de administración que contiene o no rifampicina se administró a ratones modelo de sinucleinopatía mostrados en la tabla 3 todos los días durante 1 mes a una dosis y uso mostrados en la tabla 3.

Sujetos de administración

Como modelos de sinucleinopatía, se adquirieron ratones transgénicos para  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ Syn-Tg) que tenían cada uno una mutación A53T de Jackson Laboratories. Los ratones mostraron deterioro del movimiento a la edad de aproximadamente 9 meses o más tarde y se han presentado como modelos para la enfermedad de Parkinson (en donde los ratones también se denominan como "ratones  $\alpha$ Syn-Tg 9mo", en lo sucesivo) (Lee et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 8968-73). Sin embargo, como se menciona a continuación, los presentes inventores han estudiado en detalle y se encontró que los ratones mostraron un trastorno de la función cognitiva a la edad de 6 meses o más tarde, aunque la función motora de los ratones era normal y también se encontró que los ratones a la edad de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 9 meses podrían usarse como modelos para demencia con cuerpos de Lewy (en donde los modelos también se denominan como "ratones  $\alpha$ Syn-Tg 6mo", en lo sucesivo). Por lo tanto, en este ejemplo de ensayo, se usaron ratones  $\alpha$ Syn-Tg 6mo y ratones  $\alpha$ Syn-Tg 9mo como sujetos de administración.

La función motora y la función cognitiva de cada uno de los ratones modelo se confirmaron mediante un ensayo de función motora y un ensayo de función cognitiva como se menciona a continuación. El ensayo de la función motora se llevó a cabo usando un rotarod. Cada uno de los ratones se colocó en un rotor que podía girar a una velocidad de 5 rpm (5 rotaciones por minuto), se sometió entonces a un entrenamiento tal que se dejó que el ratón caminase sobre el rotor durante 3 minutos, y se colocó entonces en un rotor cuya velocidad de rotación podía aumentar de 4 rpm a 40 rpm durante 4 minutos, y se midió el tiempo (segundos) hasta que el ratón se cayó del rotor (cuando el ratón se giró una vez mientras se mantenía en el rotor, se consideró que el ratón se cayó). La medición se realizó dos veces al día y se determinó un valor medio de los valores de medición. El ensayo de la función cognitiva se realizó de acuerdo con el método descrito en Umeda et al. Brain 2016; 139: 1568-86 midiendo la memoria de referencia espacial de los ratones usando un laberinto de agua de Morris (el ensayo de la función cognitiva en los ejemplos mencionados a continuación se llevó a cabo de la misma manera que en este ejemplo de ensayo). Los resultados del ensayo de la función motora se muestran en la Fig. 7, y los resultados del ensayo de la función cognitiva se muestran en la Fig. 8. Como se muestra en la Fig. 7 y la Fig. 8, los ratones  $\alpha$ Syn-Tg 6mo no mostraron anomalía en la función motora y estaban deteriorados en la función cognitiva, y por lo tanto se encontró que los ratones podrían usarse como modelos para demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Los ratones  $\alpha$ Syn-Tg 9mo mostraron acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y estaban deteriorados tanto en la función motora como en la función cognitiva como se menciona más adelante, y por lo tanto podrían usarse como modelos de enfermedad de Parkinson (EP).

#### Composiciones de administración

En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % en p/v (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendió fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, Rifampicina  $\geq$  97 % (HPLC), polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifampicina AMP, rifampina, R3501) en una cantidad tal que pudiera conseguirse cada una de las dosis mostradas en los ejemplos de trabajo de referencia 5 a 6 en la tabla 3. De esta manera, se prepararon las composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 4 a 5, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que el fármaco de rifampicina no estaba contenido.

#### Métodos de administración

La administración transnasal se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1.

Tabla 3

	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de trabajo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7	Ejemplo de trabajo de referencia 6
Dosis/día	10 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,1 mg/10 $\mu$ l de CMC	-	-	RFP 0,25 mg/10 $\mu$ l de CMC
Uso	Transnasal	Transnasal	Transnasal	-	-	Transnasal
Sujeto de administración	No-Tg (tipo silvestre)	$\alpha$ Syn-Tg 6mo (DCL)	$\alpha$ Syn-Tg 6mo (DCL)	No-Tg (tipo silvestre)	$\alpha$ Syn-Tg 9mo (EP)	$\alpha$ Syn-Tg 9mo (EP)

#### Resultado 1 - ensayo conductual (función cognitiva)

Los ratones  $\alpha$ Syn-Tg antes de la administración (6 meses de edad) y después de la administración (7 meses de edad) se sometieron a el ensayo conductual usando un laberinto de agua de Morris, y se realizó una comparación con respecto al efecto de la rifampicina sobre la función cognitiva de los ratones. Los resultados del ensayo conductual se muestran en la Fig. 9. En los ratones  $\alpha$ Syn-Tg antes de la administración (ejemplo de referencia 5, ejemplo de trabajo de referencia 5), se observó deterioro de la memoria. Por el contrario, en los ratones  $\alpha$ Syn-Tg que se habían sometido a la administración transnasal de rifampicina (ejemplo de trabajo de referencia 5), se observó la mejora del deterioro de la memoria desde el día 1 después de la administración, y la función cognitiva se recuperó al mismo nivel que en los ratones No-Tg normales (ejemplo de referencia 4) desde el día 4 después de la administración. Es decir, se demostró que el efecto de la rifampicina para eliminar la  $\alpha$ -sinucleína era alto de modo que la función cognitiva se recuperó a un nivel normal. Además, en el ejemplo de trabajo de referencia 5, al igual que en el ejemplo de ensayo 1, se administró rifampicina por vía transnasal y los efectos secundarios adversos sobre la disfunción hepática se redujeron significativamente. Además, en el ejemplo de trabajo de referencia 5, la dosis de rifampicina fue tan baja como 0,1 mg/día/ratón y, por lo tanto, los efectos secundarios adversos sobre la disfunción hepática se redujeron más significativamente.

Resultado 2 - Transferencia Western (patología cerebral)

Se extrajo el cerebro de cada uno de los ratones  $\alpha$ Syn-Tg 9mo, y se realizó una comparación con respecto al efecto de la rifampicina sobre un oligómero de  $\alpha$ -sinucleína mediante transferencia Western.

5 Se pesó el cerebro y luego se añadió tampón A (Masuda-Suzukake et al. Acta Neuropathol Commun. 2014; 2: 88) en un volumen 5 veces mayor que el peso del cerebro (en donde "1 g" se consideró como "1 ml") al cerebro para preparar un homogeneizado por sonicación. El homogeneizado se centrifugó a 100.000 g y 4 °C durante 30 minutos. Se recogió un sobrenadante centrifugado, se añadió un volumen igual de tampón de muestra 2xSDS al mismo, y la disolución resultante se hirvió durante 5 minutos. La muestra resultante se sometió a electroforesis en un gel de acrilamida al 12 % y después se transfirió a una membrana Immobilon-P (Merck Millipore, IPVH304F0). La membrana se hizo reaccionar con un anticuerpo anti- $\alpha$ -sinucleína (Santa Cruz Biotechnology, sc-58480) y un anticuerpo IgG anti-ratón HRP (peroxidasa de rábano picante) (Bio-Rad Laboratories, 170-6516), e ImmunoStar LD (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 290-69904) se añadió a la misma como sustrato, y una banda de  $\alpha$ -sinucleína se visualizó con ImageQuant LAS 500 (GE Healthcare Japan). La cuantificación de la banda se llevó a cabo usando Multi Gauge Ver2.0 (FUJIFILM Corporation).

15 Los resultados de la transferencia Western se muestran en la Fig. 10. Como se muestra en la Fig. 10, en los ratones  $\alpha$ Syn-Tg (ejemplo de referencia 7), y se observó oligómero de  $\alpha$ -sinucleína, que no se observó en los ratones No-Tg normales (ejemplo de referencia 6). Sin embargo, en los ratones  $\alpha$ Syn-Tg (ejemplo de trabajo de referencia 5) a los que se había administrado rifampicina por vía transnasal, se observó la reducción en los oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína. Los resultados de cuantificación de  $\alpha$ -sinucleína obtenidos de la transferencia Western mostrada en la Fig. 10 se muestran en la Fig. 11. Como se muestra en la Fig. 11, en los ratones  $\alpha$ Syn-Tg (ejemplo de trabajo de referencia 5) a los que se había administrado rifampicina por vía transnasal, el oligómero de  $\alpha$ -sinucleína se redujo significativamente en comparación con los ratones  $\alpha$ Syn-Tg (ejemplo de referencia 7) que no se sometieron aún a la administración.

Ejemplo de ensayo 3: administración transnasal del primer medicamento a ratones modelo con enfermedad de Alzheimer

25 Cada una de una composición de administración que contenía rifampicina (RFP) sola, una composición de administración que contenía resveratrol (Res) solo, una composición de administración que contenía rifampicina y resveratrol, y una composición de administración sin rifampicina o resveratrol se administró a ratones modelo de enfermedad de Alzheimer cada día durante 1 mes a una dosis y uso mostrados en la tabla 4.

Sujetos de administración

30 Los mismos ratones APP<sub>OSK</sub> que los usados en el ejemplo de ensayo 1 se usaron como sujetos de administración.

Composiciones de administración

35 En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % en p/v (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendió fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, Rifampicina  $\geq$  97 % (HPLC), polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifampicina AMP, rifampina, R3501) y/o resveratrol (Res; FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation,  $\geq$  98 % (HPLC), otro nombre: 3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) en una cantidad de mezcla tal que pudieron lograrse cada una de las dosis mostradas en el ejemplo de referencia 10, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo 1 en la tabla 4. De esta manera, se prepararon composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 8 a 9, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que no estaban contenidos ni el fármaco de rifampicina ni el resveratrol.

Método de administración

La administración transnasal se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1.

Tabla 4

	Ejemplo de referencia 8	Ejemplo de referencia 9	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo de referencia 10	Ejemplo 1
Dosis/día	10 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	Res 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,02 mg + Res 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC
Uso	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal
Sujeto de administración	No-Tg (tipo silvestre)	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>

## Resultado 1 - ensayo conductual (función cognitiva)

De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, los ratones del ejemplo de referencia 8 a 11, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo 1 se sometieron al ensayo usando un laberinto de agua de Morris. Los resultados se muestran en la Fig. 12. En comparación con los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina, se observó la tendencia de mejora de la función cognitiva en ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo comparativo 1) a los que se habían administrado 0,02 mg de rifampicina. En comparación con los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina, se observó la tendencia de mejora de la función cognitiva en ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 10) a los que se habían administrado 0,02 mg de resveratrol. Por el contrario, en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo 1) a los que se había administrado rifampicina en combinación con resveratrol, la función cognitiva mejoró significativamente, en donde la mejora estaba al mismo nivel que la lograda en los ratones No Tg normales (ejemplo de referencia 8). Es decir, cuando cada una de rifampicina y resveratrol se administró sola (ejemplo comparativo 1, ejemplo de referencia 10), no hubo diferencias significativas en la función cognitiva. En vista de este hecho, el efecto de mejora de la función cognitiva logrado cuando se usaron la rifampicina y el resveratrol en combinación (ejemplo 1) fue notable más allá del nivel que se predijo como la suma total del efecto logrado mediante la administración de rifampicina sola y el efecto logrado mediante la administración de resveratrol solo (ejemplo comparativo 1, ejemplo de referencia 10).

## Resultado 2 - tinción inmunohistoquímica (patología cerebral)

De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, se realizó una comparación con respecto al efecto de la rifampicina sobre los oligómeros de A $\beta$  mediante tinción inmunohistoquímica. Los resultados se muestran en la Fig. 13(a). Los resultados obtenidos mostrando gráficamente las intensidades de tinción en la Fig. 13(a) se muestran en la Fig. 13(b). Como se muestra en estos resultados, no se observó la acumulación de oligómeros A $\beta$  en los ratones No Tg normales (ejemplo de referencia 8), mientras que se observó la acumulación de oligómeros de A $\beta$  en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina. En cada uno de los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo comparativo 1) a los que se había administrado 0,02 mg de rifampicina y los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 10) a los que se había administrado 0,02 mg de resveratrol, se observó el efecto de eliminación de los oligómeros de A $\beta$  acumulados, pero el nivel del efecto fue menor que el del ejemplo 1 mencionado a continuación. Por el contrario, se demostró que en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo 1) a los que se había administrado rifampicina en combinación con resveratrol, los oligómeros de A $\beta$  acumulados se eliminaron completamente.

## Resultado 3 - disfunción hepática

De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, se realizó una comparación entre los ratones del ejemplo de referencia 8 a 10, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo 1 con respecto a los niveles de disfunción hepática por rifampicina en base a los resultados de la medición de AST. Los resultados se muestran en la Fig. 14.

Como se muestra en la Fig. 14, en los ratones No Tg normales (ejemplo de referencia 8) y en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina, no se observó el aumento del nivel de AST, lo que indicaba la aparición de efectos secundarios adversos por disfunción hepática. Por el contrario, en los ratones APP<sub>OSK</sub> (no mostrados) a los que se había administrado 0,1 mg de resveratrol solo, el nivel de AST disminuyó y se confirmó una actividad positiva de protección hepática en comparación con los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina. Por el contrario, en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 10) a los que se administró 0,02 mg de resveratrol solo, la dosis de resveratrol fue demasiado pequeña y, por lo tanto, no se redujo la AST.

Como se muestra en la Fig. 14, se observó el aumento del nivel de AST en ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo comparativo 1) a los que se habían administrado 0,02 mg de rifampicina sola, lo que indicaba la aparición de efectos secundarios adversos. Como se muestra en el ejemplo de ensayo 1 anterior, el aumento en el nivel de AST en el ejemplo comparativo 1 se redujo significativamente en comparación con el caso de administración oral y también se redujo en comparación con el ejemplo de trabajo de referencia 3 en donde se había administrado 0,05 mg. Sin embargo, en los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo 1) en donde se había administrado rifampicina en combinación con resveratrol, se redujo la AST a un nivel cercano al de los ratones APP<sub>OSK</sub> (ejemplo de referencia 9) a los que no se había administrado rifampicina. Además, aunque la dosis de resveratrol combinada con rifampicina en el ejemplo 1 fue tan pequeña como la dosis en el ejemplo de referencia 10 en donde no se observó ninguna actividad de protección hepática eficaz usando resveratrol solo (en realidad, en comparación con el ejemplo de referencia 9 en la Fig. 14, AST no se redujo en el ejemplo de referencia 10), se observó una actividad de protección hepática eficaz cuando se administró resveratrol en combinación con rifampicina. Además, en los ratones APP<sub>OSK</sub> (no mostrados) en los que se había administrado 0,1 mg de resveratrol solo y se había observado la actividad positiva de protección hepática, el nivel de AST fue de aproximadamente 86 UI/L. El grado de reducción del nivel de AST en el ejemplo 1 con respecto al nivel de AST en el ejemplo de referencia 9 (es decir, la actividad de protección hepática lograda cuando se administró 0,02 mg de resveratrol en combinación) fue equivalente al grado de reducción del nivel de AST logrado cuando se administró 0,1 mg de resveratrol respecto al nivel de AST en el ejemplo comparativo 1 (es decir, la actividad de protección hepática lograda cuando se había administrado 0,1 mg de resveratrol solo). En vista de este hecho, se concluyó que el efecto de reducción del efecto secundario adverso por resveratrol combinado con rifampicina era extremadamente notable.

Ejemplo de ensayo 4: administración transnasal del primer medicamento a ratones modelo de sinucleinopatía

Cada una de las composiciones de administración que contenían o no rifampicina y resveratrol se administró a ratones modelo de sinucleinopatía mostrados en la tabla 5 cada día durante 1 mes a una dosis y uso mostrados en la tabla 5.

Sujetos de administración

- 5 Se usaron individuos de siete meses (7mo) de los ratones modelo de sinucleinopatía ([A53T] $\alpha$ Syn-Tg) descritos en el ejemplo de ensayo 2 como sujetos de administración. Los ratones eran modelos para demencia con cuerpos de Lewy (DCL) que no tenían anomalía de la función motora y tenían función cognitiva deteriorada.

Composiciones de administración

- 10 En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % en p/v (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendieron fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, rifampicina  $\geq$  97 % (HPLC), polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifampicina AMP, rifampina, R3501) y resveratrol (Res; FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation,  $\geq$  98 % (HPLC), otro nombre: 3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) en una cantidad de mezcla tal que pudieron lograrse cada una de las dosis mostradas en los ejemplos de referencia 2 y 3 en la tabla 5. De esta manera, se prepararon composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 11 y 12, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que no estaban contenidos ni el fármaco de rifampicina ni el resveratrol.

Método de administración

La administración nasal se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1.

20 Tabla 5

	Ejemplo de referencia 11	Ejemplo de referencia 12	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Dosis/día	10 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,02 mg + Res 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,01 mg + Res 0,01 mg/10 $\mu$ l de CMC
Uso	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal
Sujeto de administración	No Tg (tipo silvestre)	$\alpha$ Syn-Tg 7mo (DCL)	$\alpha$ Syn-Tg 7mo (DCL)	$\alpha$ Syn-Tg 7mo (DCL)

Resultado - ensayo conductual (función cognitiva)

- 25 De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, los ratones de los ejemplos de referencia 11 y 12 y los ejemplos 1 y 2 se sometieron al ensayo usando un laberinto de agua de Morris. Los resultados se muestran en la Fig. 15. En los ratones modelo de sinucleinopatía (ejemplo de referencia 12) a los que no se había administrado una preparación de combinación de rifampicina y resveratrol, la tendencia de mejora de la función cognitiva fue pequeña. Por el contrario, en los ratones modelo de sinucleinopatía (ejemplos 2 y 3) a los que se había administrado una preparación de combinación de rifampicina y resveratrol, se observó significativamente la tendencia de mejora de la función cognitiva y se observó la mejora de la función cognitiva a un nivel cercano al nivel observado en los ratones de tipo silvestre (ejemplo de referencia 11). Además, como se desprende de la comparación entre el ejemplo 2 y el ejemplo 3, se confirmó que el efecto de mejora de la función cognitiva mediante la preparación de combinación de rifampicina y resveratrol tenía dependencia de la dosis.

Ejemplo de ensayo 5: administración transdérmica del primer medicamento a ratones modelo de tauopatía

- 35 Cada una de las composiciones de administración que contenían o no rifampicina y resveratrol se administró a ratones modelo de sinucleinopatía mostrados en la tabla 6 todos los días durante 1 mes a una dosis y uso mostrados en la tabla 6.

Sujetos de administración

Se proporcionaron ratones modelo de tauopatía (Umeda T et al., Am. J. Pathol. 183, 211-225, 2013), individuos de 14 a 15 meses de edad de los ratones modelo que se usaron como sujetos de administración.

40

Composiciones de administración

En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % en p/v (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendió fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, rifampicina  $\geq 97$  % (HPLC), polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifampicina AMP, rifampina, R3501) y/o resveratrol (Res; FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation,  $\geq 98$  % (HPLC), otro nombre: 3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) en una cantidad de mezcla tal que pudieron lograrse cada una de las dosis mostradas en los ejemplos comparativos 2, ejemplo de referencia 15, ejemplo 4 y ejemplo 5 en la tabla 6. De esta manera, se prepararon composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 13 a 14, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que tanto el fármaco de rifampicina como el resveratrol no estaban contenidos.

Tabla 6

	Ejemplo de referencia 13	Ejemplo de referencia 14	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo de referencia 15	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Dosis/día	10 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	Res 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,02 mg + Res 0,02 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,01 mg + Res 0,01 mg/10 $\mu$ l de CMC
Uso	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal
Sujeto de administración	No Tg (tipo silvestre)	Tau784 14 - 15mo	Tau784 14 - 15mo	Tau784 14 - 15mo	Tau784 14 - 15mo	Tau784 14 - 15mo

Resultado - ensayo conductual (función cognitiva)

De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, los ratones de los ejemplos de referencia 13 a 15, el ejemplo comparativo 2 y los ejemplos 4 a 5 se sometieron al ensayo usando un laberinto de agua de Morris. Los resultados se muestran en la Fig. 16. En los ratones modelo de tauopatía (ejemplo de referencia 14) a los que no se había administrado ni rifampicina ni resveratrol, la tendencia a la mejora de la función cognitiva fue pequeña. En los ratones modelo de tauopatía (ejemplo comparativo 2 y ejemplo de referencia 15) a los que se había administrado un agente individual de rifampicina o un agente individual de resveratrol, se desarrolló lentamente el efecto de mejora de la función cognitiva. En referencia a estos hechos, en los ratones modelo de tauopatía (ejemplos 4 y 5) a los que se había administrado una preparación de combinación de rifampicina y resveratrol, se observó significativamente la tendencia de mejora de la función cognitiva, y se observó la mejora de la función cognitiva a un nivel equivalente al de los ratones de tipo silvestre (ejemplo de referencia 13). En el ejemplo 5, en donde la cantidad total de rifampicina y resveratrol fue de 0,02 mg, se logró un efecto de mejora de la función cognitiva significativo en comparación con el ejemplo comparativo 2 o el ejemplo de referencia 15 al que se había administrado rifampicina o resveratrol solo a una dosis de 0,02 mg. A partir de estos hechos, se concluyó que el efecto de mejora de la función cognitiva logrado por la combinación de rifampicina y resveratrol (ejemplo 5) era notable más allá del nivel que se predijo como la suma total del efecto logrado administrando rifampicina sola y el efecto logrado administrando resveratrol solo (ejemplo comparativo 2, ejemplo de referencia 15).

Ejemplo de ensayo 6: administración transnasal de un segundo medicamento a ratones modelo de enfermedad de Alzheimer

Como se muestra en el ejemplo de referencia 10 en la Fig. 12 y el ejemplo de referencia 15 en la Fig. 16, cuando se administró 0,02 mg de resveratrol solo a los ratones durante 1 mes, se observó un efecto de mejora lento de la función cognitiva en una enfermedad neurodegenerativa. Como se muestra en el ejemplo de referencia 10 en la Fig. 13(a) y la Fig. 13(b), el hecho de que este efecto se ejercía con seguridad, aunque el efecto se ejercía lentamente se demostró por el hecho de que el efecto de eliminación de oligómeros de A $\beta$  acumulados se confirmó cuando se administró 0,02 mg de resveratrol solo a los ratones durante 1 mes. En este ejemplo de ensayo, también se demostró que el efecto se ejercía cuando el resveratrol se administró a una dosis de 0,1 mg a los modelos de enfermedad de Alzheimer. Más específicamente, se muestran los resultados obtenidos cuando cada una de las composiciones de administración que contienen resveratrol solo o que no contienen resveratrol se administró a los ratones modelo de enfermedad de Alzheimer mostrados en la tabla 7 a una dosis y uso mostrados en la tabla 7 cada día durante 1 mes.

Sujetos de administración

Se usaron individuos de trece meses de edad (13mo) de los ratones APP<sub>OSK</sub> mostrados en el ejemplo de ensayo 1.

Composiciones de administración

5 En una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % en p/v (también denominada como "CMC", en lo sucesivo) se suspendió resveratrol (Res; FUJIFILM, M Wako Pure Chemical Corporation, ≥ 98 % (HPLC), otro nombre: 3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) en una cantidad de mezcla tal que pudieron lograrse cada una de las dosis mostradas en los ejemplos 6 y 7 en la tabla 7. De esta manera, se prepararon composiciones de administración. Con respecto a los ejemplos de referencia 16 y 17, las composiciones de administración se prepararon de la misma manera que se mencionó anteriormente, excepto que no estaba contenido resveratrol.

Método de administración

10 La administración transnasal se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1.

Tabla 7

	Ejemplo de referencia 16	Ejemplo de referencia 17	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Dosis/día	10 µl de CMC	10 µl de CMC	Res 0,02 mg/10 µl de CMC	Res 0,1 mg/10 µl de CMC
Uso	Transnasal	Transnasal	Transnasal	Transnasal
Sujeto de administración	No Tg (tipo silvestre)	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>

Resultado - ensayo conductual (función cognitiva)

15 De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1, los ratones de los ejemplos de referencia 16 y 17 y los ejemplos 6 y 7 se sometieron al ensayo usando un laberinto de agua de Morris. Los resultados se muestran en la Fig. 17. En comparación con el efecto de mejora de la función cognitiva ejercido en los ratones modelo de enfermedad de Alzheimer (ejemplo de referencia 17) a los que no se había administrado resveratrol, en los ratones modelo de enfermedad de Alzheimer (ejemplos 6, 7) a los que se había administrado resveratrol, se observó el efecto de mejora de la función cognitiva. Particularmente como se muestra en el ejemplo 7, cuando se administró resveratrol a una dosis de 0,1 mg/día (ejemplo 7), se observó la mejora de la función cognitiva a un nivel cercano al observado en los ratones de tipo silvestre (ejemplo de referencia 16). Cuando se administró resveratrol a una dosis de 0,02 mg/día (ejemplo 6), se observó el efecto de mejora de la función cognitiva, aunque el efecto se ejerció lentamente.

20  
25  
30  
35  
40  
45  
Hubo un hallazgo patológico de que los ratones usados en este ejemplo de ensayo eran modelos que se produjeron para mostrar el deterioro de la función cognitiva como resultado de la acumulación de oligómeros de Aβ y un hallazgo patológico de que, como se muestra en el ejemplo de referencia 10 en la Fig. 13(a) y la Fig. 13(b), cuando se administró 0,02 mg de resveratrol solo a los ratones durante 1 mes, se observó la eliminación significativa de los oligómeros de Aβ acumulados. En vista de estos hallazgos patológicos, la cuestión de que la función cognitiva podría mejorarse mediante la administración de 0,02 mg de resveratrol fue evidente desde el punto de vista del mecanismo del mismo. Por lo tanto, según los ratones (n = 10) usados en este ejemplo de ensayo, aunque el efecto de mejora de la función cognitiva mediante 0,02 mg de resveratrol fue como se muestra en la Fig. 17, fue obvio desde el punto de vista del mecanismo que el efecto de mejora de la función cognitiva se pudo observar con una significancia como se observa en los ratones en el ejemplo 7.

Conclusiones

35 Como se muestra en los Ejemplos mencionados anteriormente, en primer lugar, a partir de los resultados obtenidos cuando se administró una preparación de combinación de rifampicina y resveratrol a los modelos de enfermedad de Alzheimer, los ratones modelo de sinucleinopatía y los ratones modelo de tauopatía, se confirmó que la preparación de combinación de rifampicina y resveratrol podría reducir los efectos secundarios adversos y era eficaz en una enfermedad neurodegenerativa a una dosis baja y, como resultado, se sugirió que la preparación de combinación podría administrarse durante un largo período; y en segundo lugar, a partir de los resultados obtenidos cuando se administró un agente individual de resveratrol a los modelos de enfermedad de Alzheimer, se confirmó que una preparación de combinación de resveratrol era eficaz en una enfermedad neurodegenerativa a una dosis baja y, como resultado, se sugirió que la preparación de combinación podría administrarse durante un largo período y podría tomarse durante un largo período. De hecho, como se muestra en los ejemplos mencionados anteriormente, fue posible la administración continua a los ratones durante un período tan largo como 1 mes.

45 La extrapolación de una cantidad eficaz en un ratón a una cantidad eficaz en un cuerpo humano puede realizarse apropiadamente teniendo en cuenta la diferencia en tamaño, forma y función de la nariz, mucosa nasal y nervio olfativo.

En los ejemplos mencionados anteriormente relacionados con el primer medicamento, se demostró que el efecto de la rifampicina en ratones (peso corporal: aproximadamente 30 g) se podría ejercer a una dosis inferior de 0,02 mg/ratón/día (0,66 mg/kg·día) o 0,01 mg/ratón/día (0,33 mg/kg·día). A partir de los resultados obtenidos, se espera que el efecto se pueda esperar, por supuesto, a una dosis que sea aproximadamente 1/10 de estas dosis. Además, también se considera que sería posible la administración durante un período más largo. Por lo tanto, en vista de estas administraciones de periodo más largo, se espera que el efecto se pudiera ejercer incluso a una dosis aún más pequeña (por ejemplo, 0,001 mg/kg·día). Por otro lado, en vista del hecho de que la preparación se formuló de tal manera que la dosis oral de rifampicina en un cuerpo humano fuera de 450 a 600 mg/60kg·día (7,5 a 10 mg/kg·día) y el hecho de que, en los ejemplos de trabajo de referencia anteriormente mencionados, se demostró que el efecto se ejercía mediante administración transnasal a una dosis pequeña, es decir, 1/12,5 de la dosis para administración oral (ejemplo de trabajo de referencia 1 en el ejemplo de ensayo 1), se considera que, en la administración a un cuerpo humano, una dosis que es 1/5 de la dosis empleada convencionalmente (por ejemplo, 1,5 mg/kg·día) es por supuesto eficaz. Por estas razones, en la administración a un cuerpo humano, la dosis que se va a emplear puede ser de 0,001 a 1,5 mg/kg·día. Cuando esta dosis se toma junto con la dosis de 0,15 a 3,75 mg/kg·día que se determinó en el ejemplo de ensayo 1, es posible emplear una dosis todavía menor de 0,001 a 3,75 mg/kg·día como dosis para la administración a un cuerpo humano.

En los ejemplos relacionados con el primer medicamento, cada una de las composiciones de administración transnasal se preparó de tal manera que la rifampicina y el resveratrol estuvieran contenidos en la misma cantidad. Por lo tanto, la dosis de resveratrol en un cuerpo humano también se puede ajustar a una dosis de rifampicina como se determinó anteriormente. Incluso cuando la dosis del compuesto de resveratrol es de 0,02 mg/ratón/día (0,66 mg/kg·día) o 0,01 mg/ratón/día (0,33 mg/kg·día) que es menor de 0,1 mg/ratón/día (3,3 mg/kg·día) a la que el compuesto de resveratrol solo puede ejercer la actividad positiva de protección hepática y a la que el compuesto de resveratrol solo no puede ejercer una actividad eficaz de protección hepática, se puede lograr un efecto significativo reductor del efecto secundario adverso cuando el compuesto de resveratrol se combina con rifampicina. En vista de este hecho, la dosis de resveratrol en el cuerpo humano también puede ser un valor aún más pequeño, es decir, de 0,001 a 2,5 mg/kg·día.

Más específicamente, la extrapolación de una cantidad eficaz en un ratón a una cantidad eficaz en un cuerpo humano puede realizarse en base a una dosis equivalente humana prescrita en el documento de guía de la FDA UCM078932. Por ejemplo, cuando se va a llevar a cabo la conversión a una dosis equivalente humana en base al área de superficie corporal de un ratón, se usa un divisor 12,3. Más específicamente, una dosis (mg·kg) para un ratón que tiene un peso corporal de 30 g se divide por 12,3 para determinar una dosis (mg/kg) para un cuerpo humano que tiene un peso corporal de 60 kg. En base a este principio, la dosis de 0,02 mg/ratón/día (0,66 mg/kg·día) o 0,01 mg/ratón/día (0,33 mg/kg·día) de cada una de rifampicina y resveratrol para un ratón, que se empleó en los ejemplos relacionados con el primer medicamento, corresponde a una dosis de 0,054 mg/kg·día o 0,027 mg/kg·día, respectivamente, para un cuerpo humano. Además, la dosis de resveratrol para un ratón de 0,02 mg/ratón/día (0,66 mg/kg·día) o de 0,1 mg/ratón/día (3,3 mg/kg·día) que se empleó en los ejemplos relacionados con el segundo medicamento, corresponde a una dosis de 0,054 mg/kg·día o de 0,27 mg/kg·día, respectivamente, para un cuerpo humano.

Además, en los ejemplos mencionados anteriormente, se prepararon composiciones para administración transnasal en cada una de las cuales se usó una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica como disolvente y se contenía 1 parte en peso de resveratrol en relación con 1 parte en peso de rifampicina, y se demostró la eficacia suficiente de las composiciones en ratones. Como se menciona anteriormente, la extrapolación de una cantidad eficaz en un ratón a una cantidad eficaz en un cuerpo humano puede realizarse apropiadamente teniendo en cuenta la diferencia de tamaño, forma, función o similares de nariz, mucosa nasal, nervio olfativo o similares. Además, para facilitar la absorción del agente medicinal en la composición para administración transnasal a través de la mucosa nasal, es deseable hacer que la composición para administración transnasal se retenga en un sitio de absorción en la cavidad nasal durante un largo tiempo. Por lo tanto, también se hace posible considerar el hecho de que es más probable que un componente que tiene menor solubilidad en agua sea barrido hacia el tracto digestivo con la influencia de la transferencia de una capa mucosa por medio de las células ciliadas en la cavidad nasal. La solubilidad de rifampicina en agua es de 2,5 mg/ml a 25 °C, y la solubilidad del resveratrol en agua es de 0,03 mg/ml a 25 °C. Cuando la influencia de esta diferencia en la solubilidad en agua sobre la diferencia en la facilidad de ser barrida por un agente medicinal desde la cavidad nasal hacia el tracto digestivo es más significativa en un cuerpo humano, el contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina puede ser de 1 a 500 partes en peso. Por el contrario, cuando la influencia de esta diferencia en la solubilidad en agua sobre la diferencia en la facilidad de ser barrida por un agente medicinal desde la cavidad nasal hacia el tracto digestivo es menor, el contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina puede ser de 1/500 a 1 parte en peso. Estos hechos se toman juntos, y se encuentra que el contenido del compuesto de resveratrol por 1 parte en peso del compuesto de rifampicina puede ser de 1/500 a 500 partes en peso.

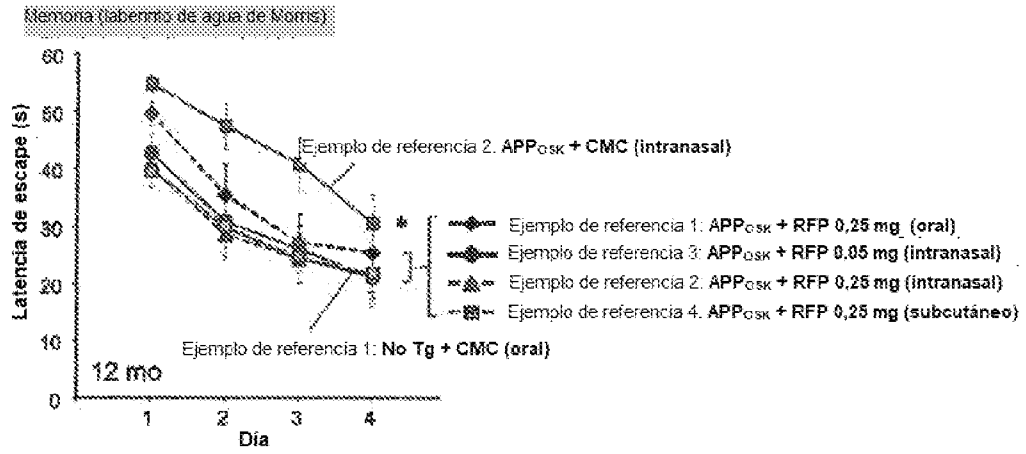
Además, en los ejemplos mencionados anteriormente, el efecto sobre una enfermedad neurodegenerativa se confirmó administrando el primer medicamento y el segundo medicamento a ratones durante 1 mes. Se cree generalmente que la vida de un ratón es de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,2 años. Por ejemplo, en Yuichi Yamashita et al., "Induction of prolonged natural lifespans in mice exposed to acoustic environmental enrichment" año 2018, Scientific Reports volumen 8, número de artículo: 7909, se describe que las ratas C57BL/6J (macho: 4, hembra: 4) se crían en un ambiente de alimentación animal experimental común y la vida media de las ratas es de aproximadamente 700 días (aproximadamente 2 años). Por otro lado, según "World health statistics overview 2019 monitoring health for the

5 SDGs" escrito por la Organización Mundial de la Salud, se describe que la vida humana es de aproximadamente 80 años en países de ingresos altos. Cuando se comparan la vida de los animales del experimento y la vida de los seres humanos, se encuentra que aproximadamente de 36 a aproximadamente 40 veces el tiempo de vida de los animales del experimento corresponde al tiempo de vida de los seres humanos. Por consiguiente, la administración a un ratón experimental durante 1 mes (31 días) corresponde a la administración a un cuerpo humano durante aproximadamente 3 años o más. Por lo tanto, cuando el primer medicamento y el segundo medicamento se administran a seres humanos, el periodo de administración puede ser preferiblemente de 2,5 años o más, aún más preferiblemente de 2,8 años o más, aún más preferiblemente de 3 años o más.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende una combinación de un compuesto de rifampicina seleccionado del grupo que consiste en rifampicina y una sal de rifampicina, y resveratrol, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía.
2. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según la reivindicación 1, en donde el resveratrol está contenido en una cantidad de 1/500 a 500 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de rifampicina.
- 10 3. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según la reivindicación 1 o 2, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico se administra de manera que una dosis del compuesto de rifampicina sea de 3,75 mg/kg·día o menos.
4. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico se administra de manera que la dosis del compuesto de rifampicina sea de 0,001 a 1,5 mg/kg·día.
- 15 5. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico se administra de manera que una dosis de resveratrol sea de 3,75 mg/kg·día o menos.
- 20 6. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico se administra de manera que la dosis de resveratrol sea de 0,001 a 2,5 mg/kg al día.
7. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico se administra por vía transnasal.
- 25 8. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la enfermedad neurodegenerativa que se va a prevenir o tratar es demencia.
9. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico es un fármaco de combinación del compuesto de rifampicina con resveratrol.
- 30 10. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fármaco profiláctico o terapéutico es un kit que incluye un agente medicinal que comprende el compuesto de rifampicina y un agente medicinal que comprende resveratrol.
- 35 11. Un fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa administrado por vía transnasal, que comprende resveratrol, en donde una dosis de resveratrol es de 0,05 a 0,28 mg/kg·día y en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, una tauopatía y una sinucleinopatía.
12. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa administrado por vía transnasal según la reivindicación 11, en donde la enfermedad neurodegenerativa que se va a prevenir o tratar es demencia.
- 40 13. El fármaco profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa administrado por vía transnasal según la reivindicación 11 o 12, en donde un período de administración es de 1 mes o más.

FIG. 1



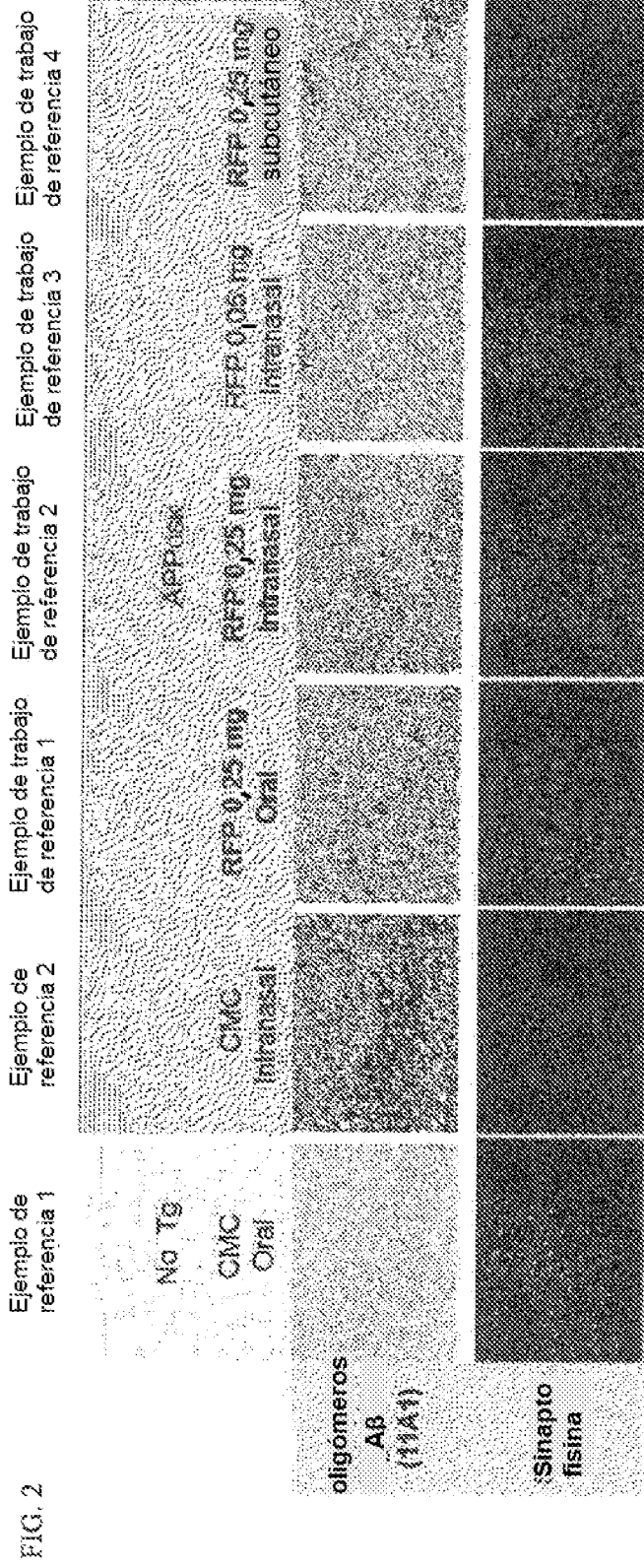


FIG. 3

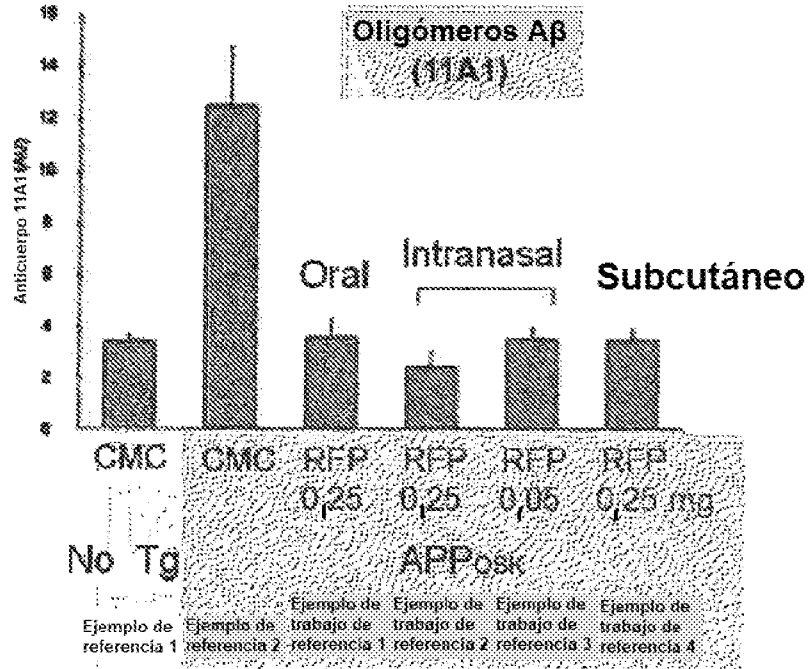


FIG. 4

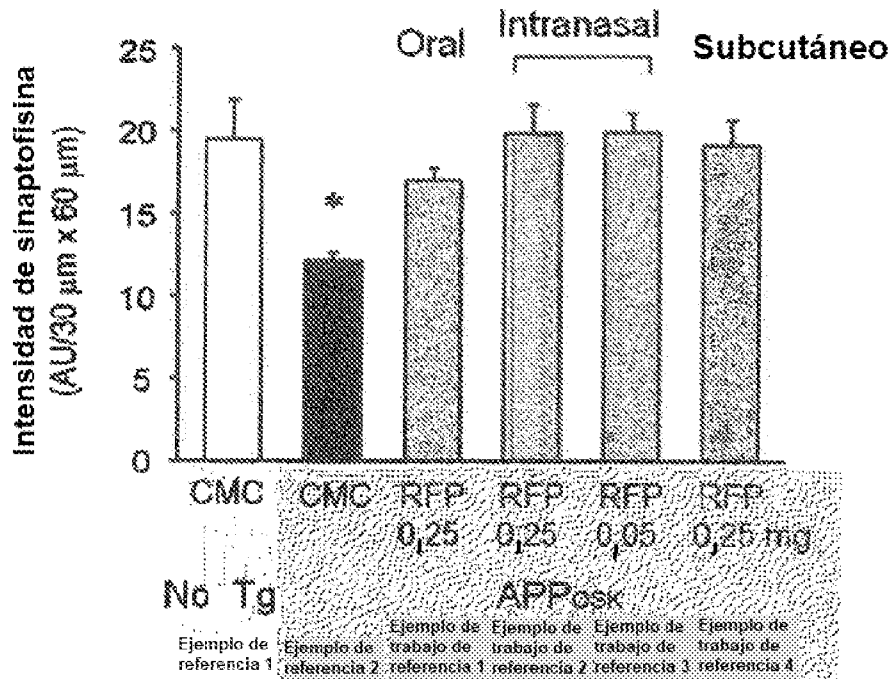


FIG. 5

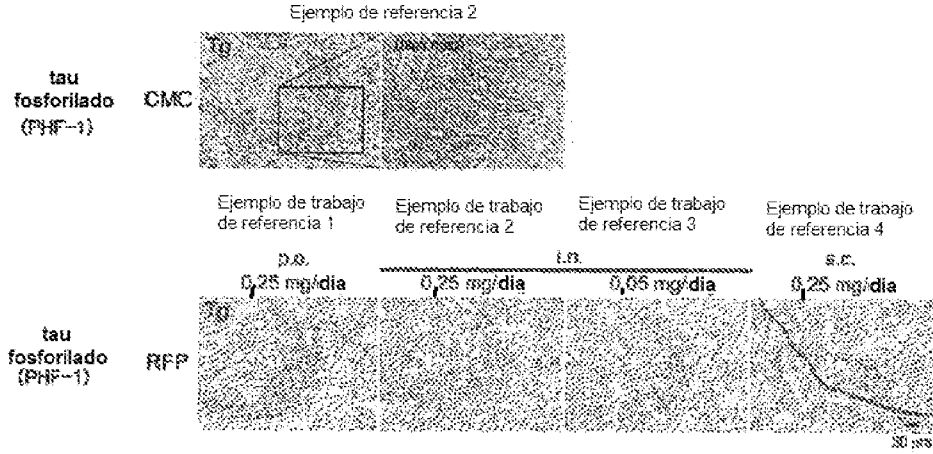


FIG. 6

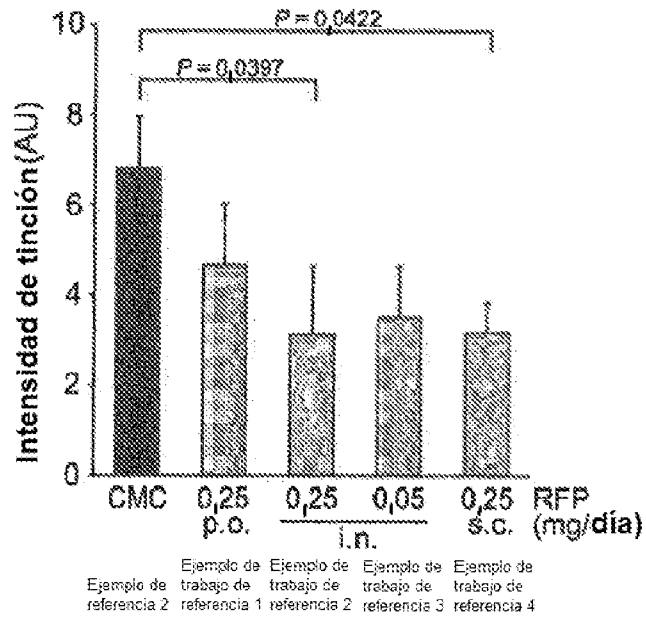


FIG. 7

Rotarod (prueba de función motora)

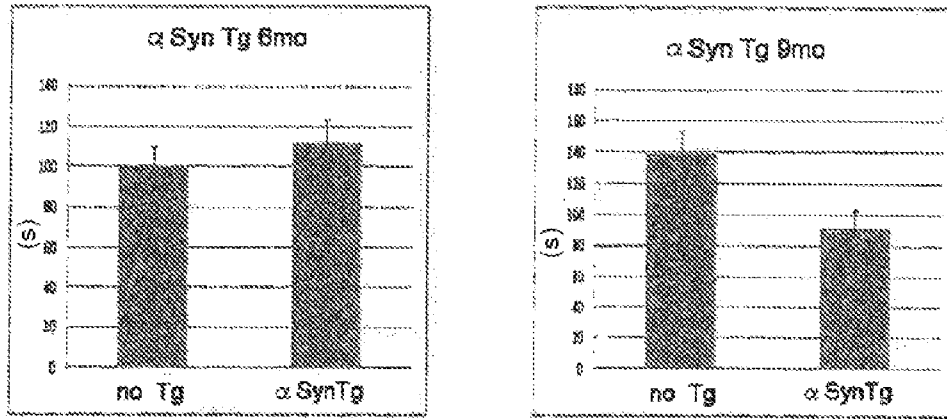


FIG. 8

Laberinto de agua de Morris (prueba de función cognitiva)

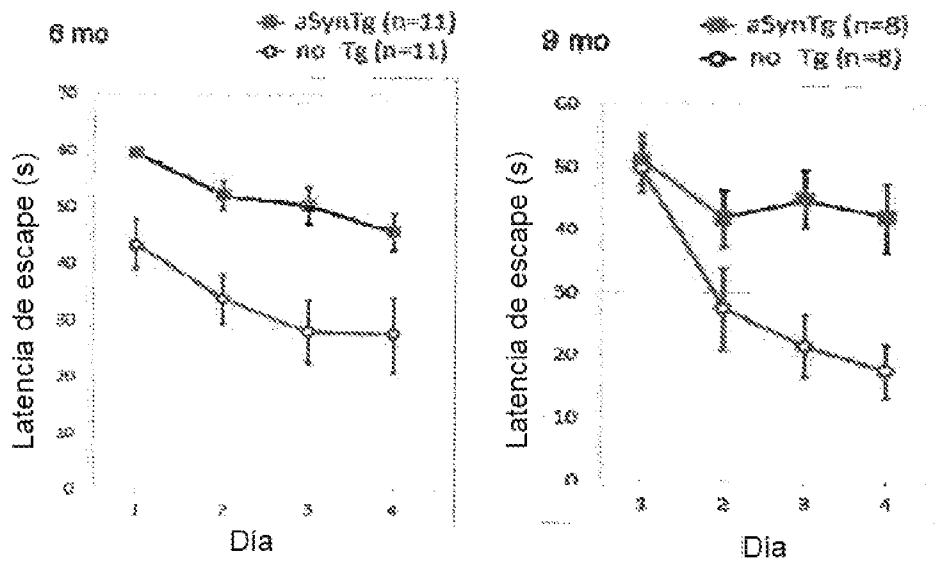


FIG. 9

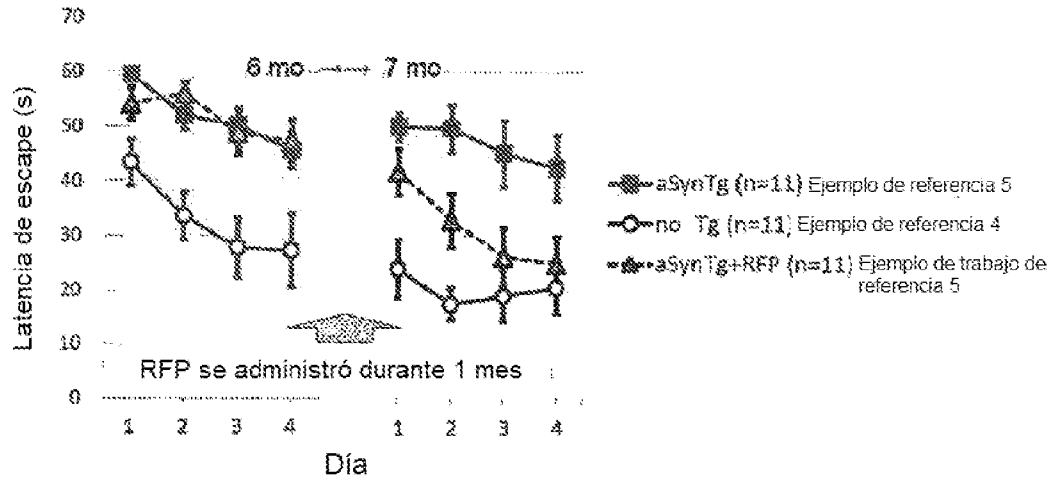


FIG. 10

Transferencia Western (anticuerpo de  $\alpha$ -sinucleína)

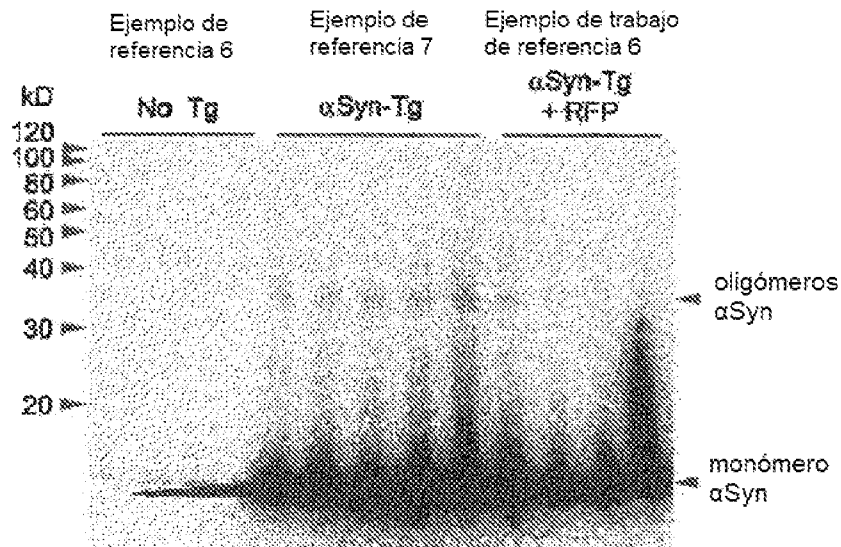


FIG. 11

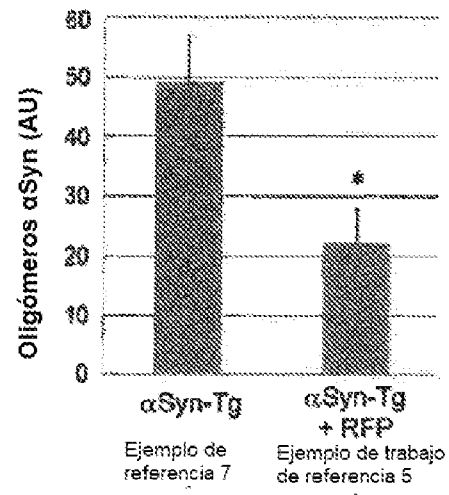
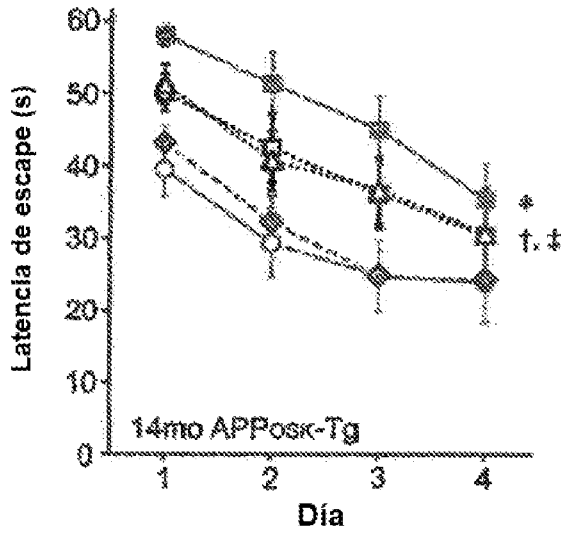


FIG. 12



- Tukey-Kramer**
- (Ejemplo de referencia 8) No -Tg (n=10)
  - (Ejemplo de referencia 9) Tg (n=10)
  - (Ejemplo comparativo 1) Tg + RFP (0,02 mg) (n=10)
  - △ (Ejemplo de referencia 10) Tg + Resv (0,02 mg) (n=10)
  - ◆ (Ejemplo 1) Tg + RFP (0,02 mg) + Resv (0,02 mg) (n=10)
- $P < 0,05$   
 $P < 0,05$

**PLSD de Fisher**

- \* Tg:  $p = 0,0306$  vs no Tg (Ejemplo de referencia 8)  
 $= 0,0017$  vs Tg+RFP (0,02mg)+RSV (0,02mg) (Ejemplo 1)
- † Tg+RFP (0,02mg) (Ejemplo comparativo 1) :  $p = 0,0428$  vs no Tg (Ejemplo de referencia 8)
- ‡ Tg+Resv (0,02mg)(Ejemplo de referencia 10) :  $p = 0,0417$  vs no Tg (Ejemplo de referencia 8)

FIG. 13A

Oligómeros A $\beta$  (tinción con 11A1)

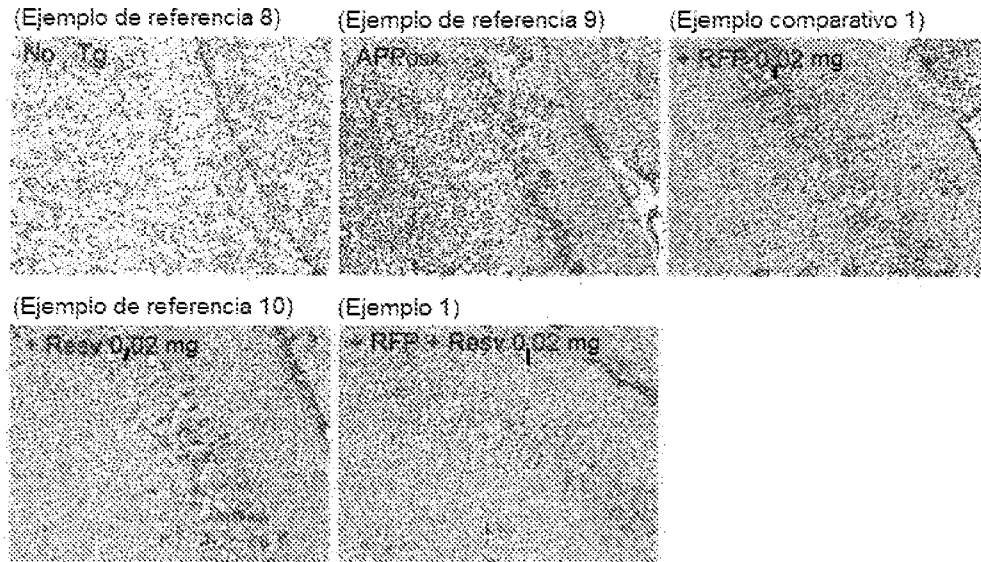


FIG. 13B

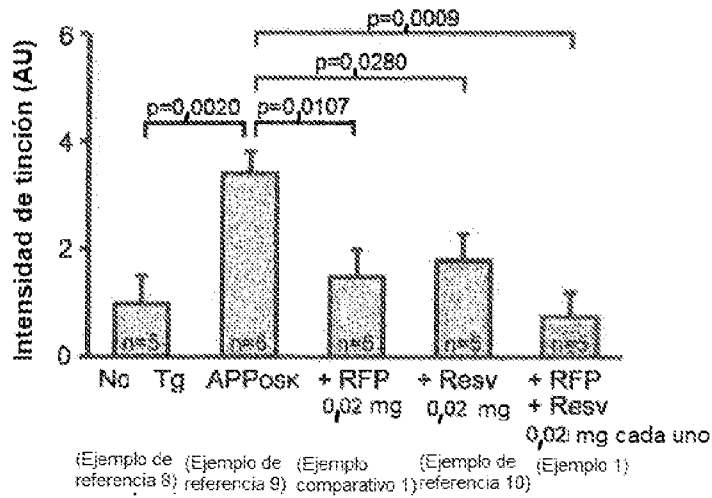


FIG. 14

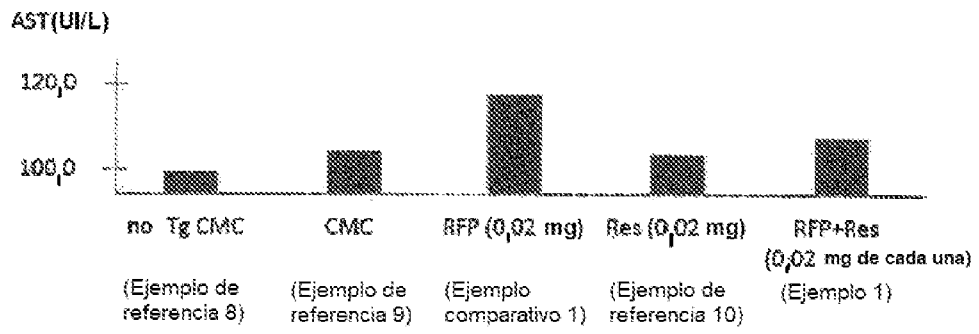
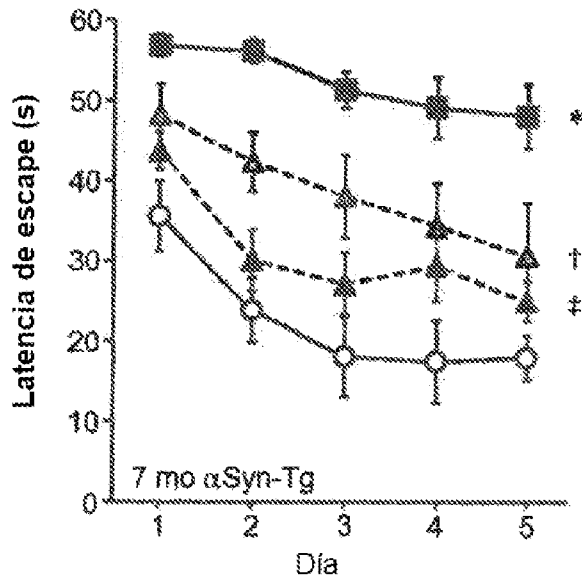


FIG. 15



- (Ejemplo de referencia 11) No Tg (n=10)
- (Ejemplo de referencia 12) Tg (n=16)
- ▲ (Ejemplo 2) Tg + RFP (0,02 mg) + Resv (0,02 mg) (n=16)
- △ (Ejemplo 3) Tg + RFP (0,01 mg) + Resv (0,01 mg) (n=8)

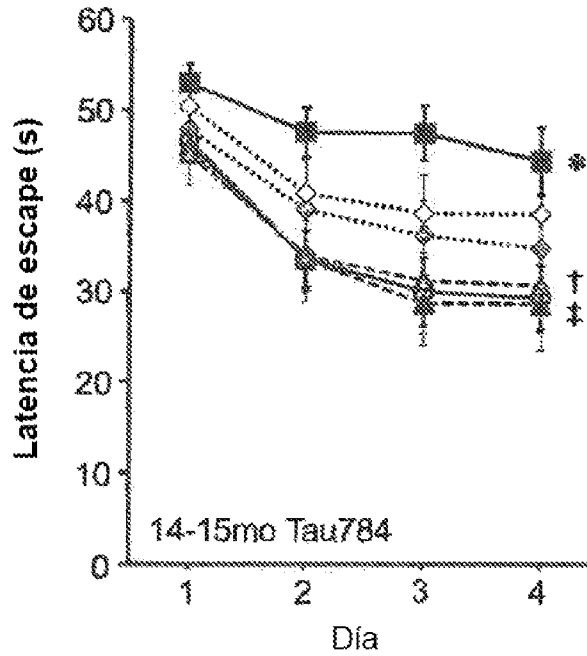
**PLSD de Fisher**

- \* Tg:  $p < 0,0001$  vs no Tg
- † Tg+RFP (0,01mg) + Resv (0,01mg):  $p = 0,0003$  vs Tg  
 $< 0,0001$  vs no Tg
- ‡ Tg+RFP (0,02mg) + Resv (0,02mg):  $p < 0,0001$  vs Tg  
 $= 0,0146$  vs no Tg  
 $= 0,0311$  vs Tg+RFP (0,01mg) + Resv (0,01mg)

Tukey-Kramer

- \* Tg:  $p < 0,05$  vs no Tg
- † Tg+RFP (0,01mg) + Resv (0,01mg):  $p < 0,05$  vs Tg  
 $< 0,05$  vs no Tg
- ‡ Tg+RFP (0,02mg) + Resv (0,02mg):  $p < 0,05$  vs Tg

FIG. 16



- (Ejemplo de referencia 13) No Tg (n=20)
- (Ejemplo de referencia 14) Tg (n=20)
- ◆ (Ejemplo comparativo 2) Tg + RFP (0,02 mg) (n=10)
- ◇ (Ejemplo de referencia 15) Tg + Resv (0,02 mg) (n=10)
- ▲ (Ejemplo 4) Tg + RFP (0,02 mg) + Resv (0,02 mg) (n=10)
- ★ (Ejemplo 5) Tg + RFP (0,01 mg) + Resv (0,01 mg) (n=10)

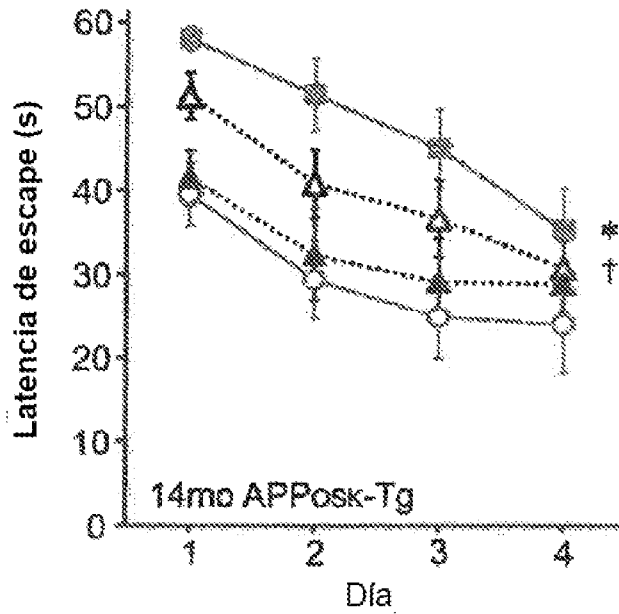
**PLSD de Fisher**

- \* Tg:  $p = 0,0004$  vs no Tg
- † Tg+RFP (0,01mg) + Resv (0,01mg):  $p = 0,0044$  vs Tg
- ‡ Tg+RFP (0,02mg) + Resv (0,02mg):  $p = 0,0022$  vs Tg

Tukey-Kramer

- \* Tg:  $p < 0,05$  vs no Tg
- † Tg+RFP (0,01mg) + Resv (0,01mg):  $p < 0,05$  vs Tg
- ‡ Tg+RFP (0,02mg) + Resv (0,02mg):  $p < 0,05$  vs Tg

FIG. 17



Tukey-Kramer

- (Ejemplo de referencia 16) No Tg (n=10)
  - (Ejemplo de referencia 17) Tg (n=10)
  - △ (Ejemplo 6) Tg + Resv (0,02 mg) (n=10)
  - ▲ (Ejemplo 7) Tg + Resv (0,1 mg) (n=9)
- ] P < 0,05  
 ] P < 0,05

PLSD de Fisher

- \* Tg: p = 0,0008 vs no Tg,  
= 0,0066 vs Tg+Resv (0,1mg)
- † Tg+Resv (0,02mg): p = 0,0395 vs no Tg