(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 894 801**

(51) Int. CI.:

A61K 31/48 (2006.01) ***A61P 25/28*** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) ***A61P 43/00*** (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2016 PCT/JP2016/089217**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17115873**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2016 E 16881847 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3398614**

(54) Título: **Agente para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer**

(30) Prioridad:

29.12.2015 JP 2015257706

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2022

(73) Titular/es:

KYOTO UNIVERSITY (100.0%)
36-1, Yoshida-honmachi Sakyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, JP

(72) Inventor/es:

INOUE, HARUHISA y
KONDO, TAKAYUKI

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer que comprende una combinación de bromocriptina, topiramato y opcionalmente Cromolín. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, que es una combinación de dos o más compuestos clasificados en diferentes agrupaciones y obtenidos agrupando, por huella molecular, fármacos existentes que muestran una patología β amiloide mejorada en células nerviosas inducidas para diferenciarse de células madre pluripotentes inducidas (células iPS) derivadas de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

[Técnica anterior]

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia con síntomas principales de deterioro de la función cognitiva y cambio de la personalidad. Las lesiones cerebrales de la EA están caracterizadas por degeneración y desaparición de las células nerviosas y atrofia cerebral asociada con las mismas, aparición frecuente de placas seniles y aparición frecuente de ovillos neurofibrilares (NFT). De estas, se sabe que las placas seniles son agregación y acumulación de péptido β amiloide (Aβ). Aβ es un péptido que consiste en 38 a 43 aminoácidos producidos como resultado de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP) por secretasas β y γ. De estos, se sabe que Aβ42 tiene una alta actividad de agregación y toxicidad contra las células nerviosas, y se ha informado que se observa un aumento en la proporción Aβ 42/40 en células que tienen la mutación causante de la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF).

Convencionalmente, es ampliamente reconocido que la disminución de la cantidad de Aβ42 se convierte en un punto clave para suprimir el inicio de la EA. Esto también es evidente por el hecho de que se ha demostrado que algunos de los fármacos moduladores de la β- o γ-secretasa reducen el inicio de la EA en un modelo de ratón que sobreexpresa presenilina 1 (PSEN1) o APP mutante.

A pesar del éxito significativo en las pruebas preclínicas con ratones modelo AD, estos fármacos moduladores fallaron en muchas pruebas clínicas cuando se usaron en humanos.

A partir de los resultados de la terapia con anticuerpos, se ha demostrado hasta ahora que las lesiones provocadas por la acumulación de Aβ, incluidas las placas seniles, son reversibles. Desafortunadamente, sin embargo, no se ha obtenido eficacia clínica incluso cuando se eliminó la acumulación de Aβ, y se considera necesaria la intervención en una etapa anterior al desarrollo de un deterioro cognitivo leve (DCL). La PET de amiloide (tomografía por emisión de positrones) también ha demostrado que el cambio patológico de Aβ ya precede en la etapa anterior al desarrollo de DCL, y la intervención en la etapa presintomática es necesaria para personas con riesgo de EA y se prevé que estén presentes en un gran número. En particular, se destaca la importancia de la terapia preventiva, incluida la investigación de la red de Alzheimer de herencia dominante (DIAN). Sin embargo, la aplicación agresiva de medicamentos de anticuerpos muy costosos a tales sujetos no es realista. Además, también se han probado tratamientos por administración oral de muchos compuestos que se dirigen a Aβ como diana, pero ninguno de ellos se ha comercializado debido a problemas de efectos secundarios.

Por lo tanto, las soluciones de seguridad de los medicamentos y el tratamiento anticipado (tratamiento temprano) se consideran esenciales para que los medicamentos que se dirigen a Aβ como diana sean efectivos.

Por otro lado, un rápido aumento de pacientes con EA asociado con el avance del envejecimiento de la sociedad está ejerciendo presión sobre la economía médica. A partir de 2010, los gastos médicos de 35 millones de pacientes con EA son de 604 mil millones de dólares al año. Se espera que los pacientes con EA aumenten a 114 millones en 2050 y se prevé que los gastos médicos aumenten aún más. En estas circunstancias, se da importancia al reposicionamiento farmacológico (RF) para el tratamiento de la EA, es decir, la aplicación desviada de los medicamentos existentes (documento no de patente 1). Ya se ha acumulado una enorme información clínica relacionada con la seguridad y la farmacocinética de los medicamentos existentes (base de datos Chembl y similares) y ya se ha establecido la seguridad. Así, se puede esperar una intervención como tratamiento anticipado para las personas en riesgo de EA que no tienen síntomas clínicos pero que han sido consideradas positivas mediante la prueba de amiloide. De hecho, Valsartán (depresor) y Liraglutide (fármaco antidiabético) se han sometido a ensayo clínico. Como se describió anteriormente, se prevé que la importancia del RF en el tratamiento de la EA aumente aún más en el futuro.

Por cierto, una célula que causa la enfermedad que se indujo a diferenciarse de las células iPS derivadas del paciente (células iPS de la enfermedad) se supone que reproduce la patología del paciente *in vitro*. Por consiguiente, se espera que sea un sistema prometedor para la evaluación de la eficacia. En informes recientes relacionados con células nerviosas derivadas de células iPS humanas, se destaca la importancia de las células nerviosas humanas como herramienta para evaluar la respuesta a fármacos (documentos no de patente 2-4).

[Lista de documentos]

[Documentos no de patente]

Documento no de patente 1: Parte delantera. Biosci. (Ed. Schol.). 7, 184-8 (2015)

Documento no de patente 2: PLoS One 6, e25788 (2011)

Documento no de patente 3: JAMA Neurol. 71, 1481-9 (2014)

Documento no de patente 4: Informes sobre células madre 1, 491-498 (2013).

La solicitud internacional de patente WO 2012/117073 describe tratamientos combinados para la enfermedad de Alzheimer (EA) que comprenden por ejemplo, bromocriptina con, por ejemplo, ácido aminocaproico, terbinafina, trimetazidina o ifenopridil.

Yukiko Hori y col. (JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2015, vol. 290, n.º 4, páginas 1966-1978) describen que Cromolín (cromoglicato) inhibe la agregación de beta amiloide, por lo que tiene potencial para el tratamiento de la EA.

Edward Morley John y col. (ALZHEIMER'S & DEMENTIA, 2014, vol. 10, n.º 4 Abstract P2-021) describen que el topiramato mejoró el aprendizaje y la memoria en un modelo de ratón de EA.

[Compendio de la invención]

[Problemas que debe resolver la invención]

Un objeto de la presente invención es encontrar fármacos que tengan un efecto profiláctico y/o terapéutico sobre la enfermedad de Alzheimer a partir de fármacos existentes cuya seguridad y farmacocinética ya se haya confirmado realmente en humanos, proporcionando así un medio para un tratamiento anticipado de personas en riesgo de EA y en una etapa antes del desarrollo de DCL.

[Medios para resolver los problemas]

En un intento de lograr el objeto antes citado, los autores de la presente invención han examinado una biblioteca de fármacos existente que consiste en 1280 tipos de compuestos farmacéuticos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos mediante el uso de células nerviosas inducidas para diferenciarse de las células iPS derivadas de paciente con EA, y extrajeron 129 tipos (incluido un tipo de fármaco concomitante) de compuestos que mejoran la patología Aβ en las células nerviosas como fármacos terapéuticos candidatos para la EA. Además, han clasificado estos compuestos candidatos en 10 grupos de compuestos basados en la estructura y propiedades, y encontraron una combinación de grupos que actúa de forma aditiva en comparación con un solo agente. Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios adicionales basados en estos hallazgos y han completado la presente invención.

La presente invención proporciona una combinación de bromocriptina y topiramato, y opcionalmente Cromolín para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La presente descripción proporciona además lo siguiente.

[1] Un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer que comprende una combinación de dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos mostrados por los compuestos números 1 a 130.

[2] El agente de [1], donde los dos o más tipos de compuestos combinados pertenecen a dos o más grupos seleccionados del grupo que consiste en los grupos 1, 2, 4 y 5.

[3] El agente de [2], donde el compuesto que pertenece al grupo 1 es Cromolín, el compuesto que pertenece al grupo 2 es bromocriptina y/o fluvastatina, el compuesto que pertenece al grupo 4 es probucol y el compuesto que pertenece al grupo 5 es cilostazol y/o topiramato.

[4] El agente de cualquiera de [1] a [3], donde los dos o más compuestos combinados se seleccionan del grupo que consiste en bromocriptina, cilostazol, Cromolín, fluvastatina, probucol y topiramato.

[5] El agente de [4], donde se combinan bromocriptina, cilostazol y probucol.

[6] Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos mostrados por los compuestos números 1 a 130.

[7] El método de [6], donde la cantidad terapéuticamente eficaz mencionada anteriormente no es más que una dosis máxima no tóxica conocida de cada compuesto.

[Efecto de la invención]

Según la presente invención, es posible prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer para la que no existe un fármaco profiláctico o terapéutico eficaz. En particular, se usan como ingredientes activos en la presente invención medicamentos existentes que se ha confirmado que son seguros, es menor el temor a efectos secundarios y se puede llevar a cabo un tratamiento anticipado agresivo en personas con riesgo de EA y en una etapa antes del desarrollo de DCL.

[Breve descripción de los dibujos]

[Fig. 1] La Fig. 1a es una vista esquemática del método de inducción de la célula iPS en una neurona cortical. La Fig. 1b muestra los resultados de la tinción de células iPS preparadas a partir de un paciente con EAF1 para Tra-1-80 y Nanog. La Fig. 1c muestra una imagen de neuronas inducidas a partir de células iPS preparadas a partir de un paciente con EAF1, que se tiñeron para MAP2 y CTIP2. La figura de la derecha es una figura ampliada de la figura de la izquierda. La Fig. 1d muestra los resultados representados para cada índice (Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/Aβ40 y número de células viables) en el rastreo primario. La Fig. 1e muestra un método de clasificación del rastreo primario y la clasificación de 129 fármacos candidatos.

[Fig. 2-1] La Fig. 2a muestra la estrategia de reclasificación y los elementos de estudio basados en la estructura del compuesto y que no dependen de la eficacia conocida. La Fig. 2b muestra los resultados de la clasificación por grupos de 129 fármacos candidatos y compuestos moduladores de Aβ conocidos basados en las fórmulas estructurales, y el gráfico de eficacia en Aβ42 proporcionado por los fármacos candidatos clasificados.

[Fig. 2-2] La Fig. 2c muestra la dependencia de la dosis de bromocriptina, cilostazol, Cromolín, fluvastatina, probucol y topiramato con Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/Aβ40 como índices.

[Fig. 3-1] La Fig. 3a muestra la dependencia de la dosis de bromocriptina, Cromolín y topiramato (BCroT) o bromocriptina, cilostazol y probucol (BCiP) con Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/Aβ40 como índices. La Fig. 3b muestra la dependencia de la dosis del uso combinado de donepezilo y BCroT o BCiP con Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/Aβ40 como índices. La Fig. 3c muestra los resultados de EC50 y Emax de la relación Aβ40, Aβ42, Aβ42/Aβ40 por bromocriptina, cilostazol, Cromolín, fluvastatina, probucol, topiramato, BCroT, BCiP, uso combinado de donepezilo y BCroT y uso combinado de donepezilo y BCiP. La Fig. 3d muestra el proceso de reevaluación de la eficacia de fármacos existentes basados en células iPS humanas y un diagrama conceptual de una "prueba clínica in vitro" que utiliza células nerviosas derivadas de células iPS humanas derivadas de un gran número de personas. La Fig. 3e muestra una lista de pacientes e individuos sanos utilizados en la prueba clínica in vitro.

[Fig. 3-2] La Fig. 3f muestra los efectos de la bromocriptina, cilostazol, Cromolín, fluvastatina, probucol, topiramato, BCroT, BCiP sobre Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/Aβ40 en cada neurona derivada de la célula iPS mostrada en la Fig. 3e.

[Fig. 3-3] Las Fig. 3g y h muestran los efectos sobre el Aβ intracerebral proporcionado por la administración oral de BCroT y BCiP a un ratón ICR.

[Fig. 4] La Fig. 4a muestra los resultados de la tinción de cada célula iPS para Tra-1-80 y Nanog. La Fig. 4b muestra imágenes de neuronas inducidas de cada célula iPS, que se tiñeron para MAP2 y CTIP2. La Fig. 4c muestra la proporción positiva de marcadores neurales (MAP2 y CTIP2) en la neurona inducida por cada célula iPS. La Fig. 4d muestra el protocolo de inducción de diferenciación de células iPS (EAF1) y los resultados del estudio de cambios en el transcurso del tiempo en la expresión de un gen marcador neural endógeno y un gen exógeno. La Fig. 4e muestra los resultados de la prueba electrofisiológica en la neurona derivada de la célula iPS (EAF1). La Fig. 4f muestra los resultados de la medición de los cambios en el transcurso del tiempo en Aβ40, Aβ42 y la proporción Aβ42/Aβ40 producidos por cada neurona derivada de la célula iPS.

[Fig. 5] La Fig. 5a muestra los resultados de medición de la eficacia de compuestos que tienen una acción conocida de regulación de la cantidad de Aβ, la Fig. 5b muestra los de los moduladores de γ-secretasa previamente informados, la Fig. 5c muestra los de los fármacos terapéuticos disponibles comercialmente para la EA, respectivamente en neurona derivada de la célula iPS del paciente EAF1.

[Fig. 6] La Fig.6a muestra la dependencia de la dosis cuando se administraron BSI IV y JNJ-40418677 como control positivo a neuronas derivadas de células iPS (EAF1) con Aβ40, Aβ42 y la proporción Aβ42/Aβ40 como índices. La Fig. 6b muestra el factor Z' en el método de rastreo primario con Aβ40, Aβ42 y la proporción Aβ42/Aβ40 como índices. La Fig. 6c muestra un diagrama de Venn de fármacos eficaces para Aβ40, Aβ42 o la proporción Aβ42/Aβ40 a partir de 129 fármacos seleccionados mediante rastreo primario.

[Fig. 7] Las Fig.7a, b, c, d, e, f y g muestran respectivamente efectos sobre Aβ40, Aβ42, la proporción Aβ42/40, Aβ38, sAPPbeta, sAPPalpha o Aβ43 de cada grupo.

[Fig. 8] La Fig. 8 muestra los resultados del estudio de los efectos de meticrane, ácido niflúmico, bifonazol, belamiprón, quiropiramina, tioxolona, cetrimonium, pinacidil, dapsom y verapamilo sobre Aβ40, Aβ42 o la proporción Aβ42/Aβ40 en neuronas derivadas de células iPS (EAF1).

[Fig. 9] La Fig. 9 muestra los efectos de topiramato, bromocriptina, Cromolín, fluvastatina, cilostazol y probucol como agentes únicos y combinaciones de 2 agentes, 3 agentes o todos los agentes sobre Aβ40, Aβ42 o la proporción Aβ42/Aβ40.

[Fig. 10] La Fig.10a muestra los resultados del estudio de los efectos de la dopamina, agonista de DA (SKF38393, bromocriptina y PD168077) sobre Aβ40, Aβ42 o la proporción Aβ42/Aβ40 en neuronas derivadas de células iPS (EAF1). La Fig. 10b muestra los resultados del estudio de los efectos de talipexol, pramipexol, ropinirol y cabergolina sobre Aβ40, Aβ42 o la proporción Aβ42/Aβ40 en neuronas derivadas de células iPS (EAF1).

[Fig. 11] La Fig.11 muestra gráficos que muestran cambios dependientes de la dosis en sAPPα, sAPPβ, la proporción sAPPβ/α cuando se añadieron el inhibidor de BACE IV, JNJ-40418677, semagacestat, bromocriptina, cilostazol, Cromolín, fluvastatina, probucol, topiramato.

[Descripción de formas de forma de realización]

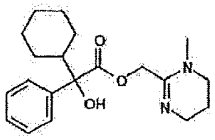
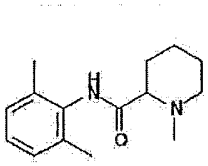
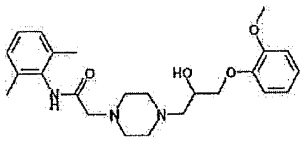
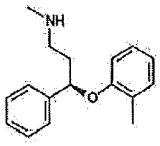
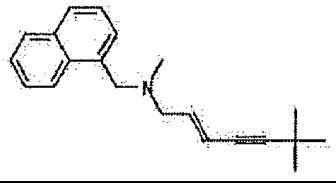
La presente invención se explica a continuación. Los términos usados en la presente memoria descriptiva tienen los significados generalmente usados en el campo pertinente a menos que se especifique de otro modo.

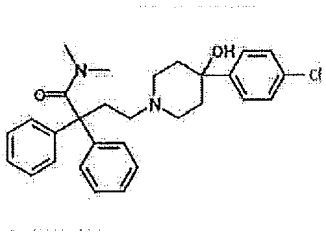
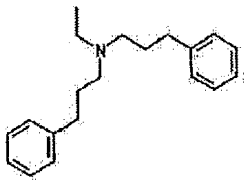
La presente invención proporciona un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (en lo sucesivo también denominado "el medicamento de la presente invención") compuesto por una combinación según las reivindicaciones adjuntas de dos o más compuestos, cada uno de los cuales puede mejorar la patología por Aβ en una célula nerviosa humana que muestra la patología de la enfermedad de Alzheimer (en lo sucesivo también denominada "célula nerviosa AD") y que proporciona un efecto aditivo de mejora de la patología por Aβ en combinación en comparación con su uso como agentes solos.

Las combinaciones que comprenden bromocriptina y topiramato, y opcionalmente Cromolín, son combinaciones según la invención. Las combinaciones descritas en el presente documento, que no comprenden bromocriptina y topiramato, y opcionalmente Cromolín, no son combinaciones de acuerdo con la invención, pero son parte de la presente descripción.

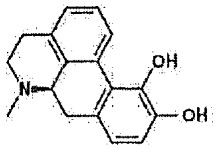
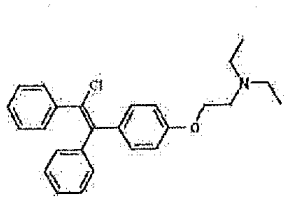
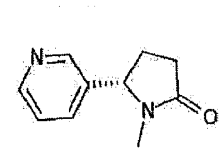
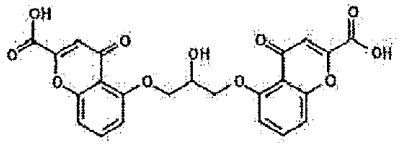
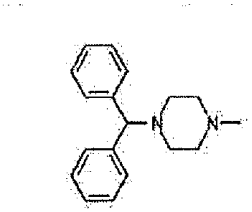
Se describe adicionalmente un medicamento que comprende dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos números 1 a 130 descritos en las siguientes Tablas 1-1 a 1-19 como ingredientes activos.

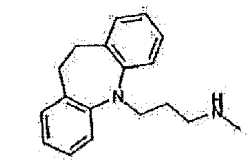
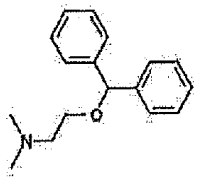
[Tabla 1-1]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
1		OXIFENCICLIMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
2		MEPIVACAÍNA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
3		RANOLAZINA	1
4		ATOMOXETINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
5		TERBINAFINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1

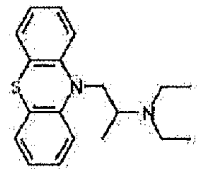
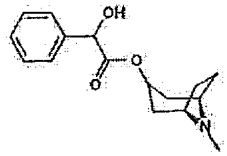
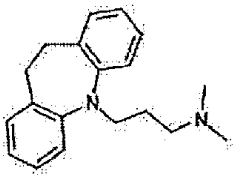
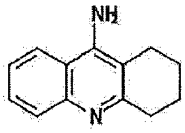
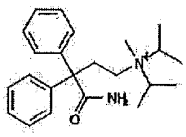
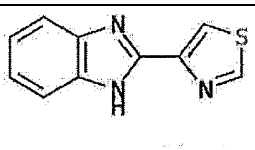
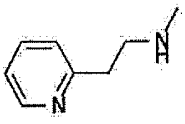
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
6		LOPERAMIDA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
7		ALVERINA **(el fármaco comercializado es el citrato)**	1

[Tabla 1-2]

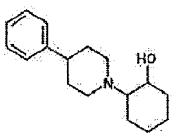
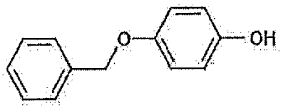
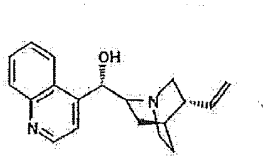
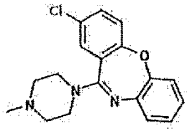
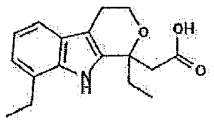
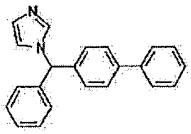
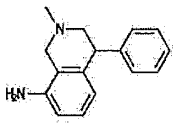
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
8		APOMORFINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
9		CLOMIFENO **(el fármaco comercializado es el citrato)**	1
10		COTININA	1
11		CROMOLÍN **(el fármaco comercializado es la sal de sodio)**	1
12		CICLIZINA	1

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
13		DESIPRAMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
14		DIFENHIDRAMINA **(agente combinado con 8-cloroteofilina)**	1

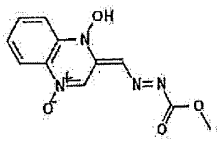
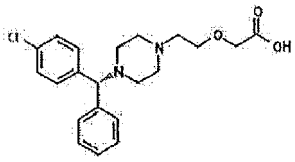
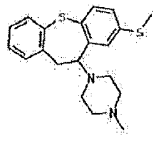
[Tabla 1-3]

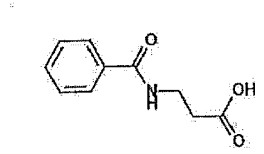
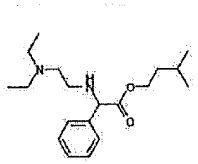
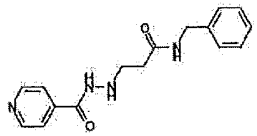
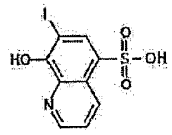
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
15		ETOPROPAZINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
16		HOMATROPINA **(el fármaco comercializado es el bromuro)**	1
17		IMIPRAMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
18		TACRINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
19		ISOPROPAMIDA **(el fármaco comercializado es el yoduro)**	1
20		TIABENDAZOL	1
21		BETAHISTINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1

[Tabla 1-4]

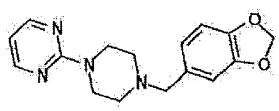
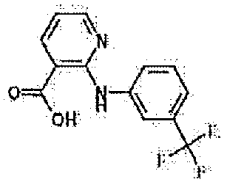
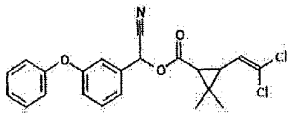
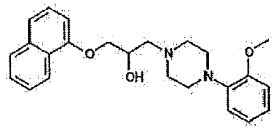
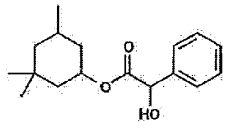
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
22		VESAMICOL **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
23		MONOBENZONA	1
24		CINCONINA	1
25		LOXAPINA **(el fármaco comercializado es succinato)**	1
26		ETODOLACO	1
27		BIPONAZOL	1
28		NOMIFENSINA **(el fármaco comercializado es succinato)**	1

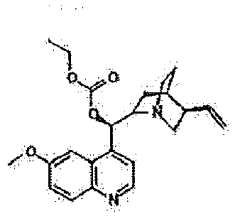
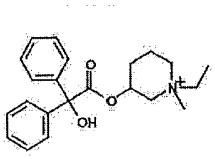
[Tabla 1-5]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
29		CARBADOX	1
30		LEVOCETIRIZINA **(el fármaco comercializado es el diclorhidrato)**	1
31		METITEPINA **(el fármaco comercializado es el diclorhidrato)**	1

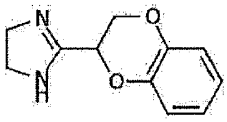
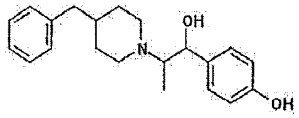
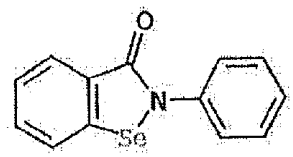
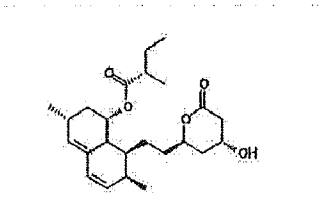
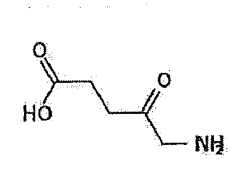
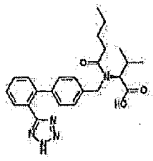
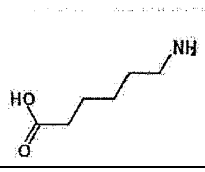
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
32		BETAMIPRON	1
33		CAMILOFINA **(el fármaco comercializado es el diclorhidrato)**	1
34		NIALAMIDA	1
35		CHINIOFON	1

[Tabla 1-6]

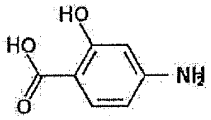
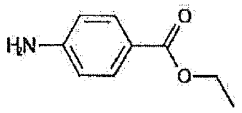
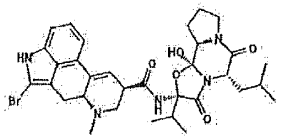
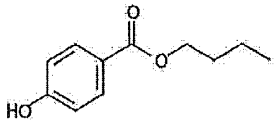
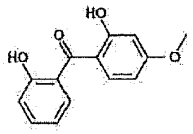
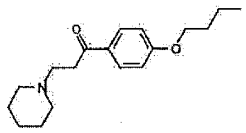
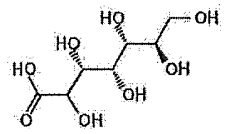
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
36		PIRIBEDIL **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
37		ÁCIDO NIFLÚMICO	1
38		CIPERMETRINA	1
39		NAFTOPIDIL	1
40		CICLANDELATO	1

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
41		ETIL CARBONATO DE QUININA	1
42		PIPENZOLATO **(el fármaco comercializado es el bromuro)**	1

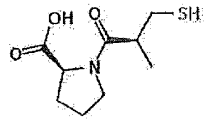
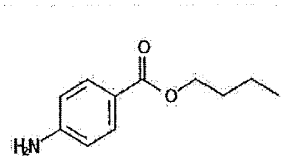
[Tabla 1-7]

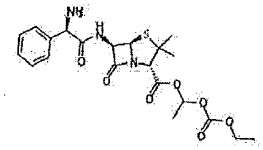
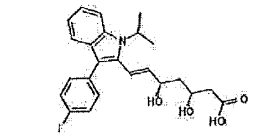
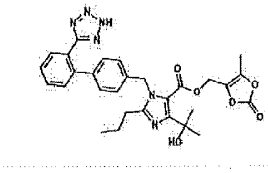
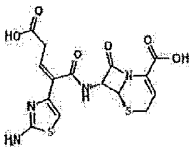
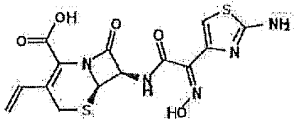
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
43		IDAZOXAN **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	1
44		IFENPRODIL **(el fármaco comercializado es tartrato)**	1
45		EBSELEN	1
46		LOVASTATINA	2
47		ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	2
48		VALSARTÁN	2
49		ÁCIDO AMINOCAPROICO	2

[Tabla 1-8]

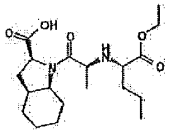
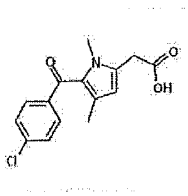
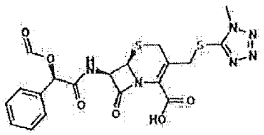
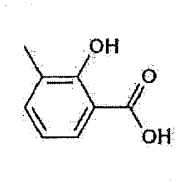
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
50		AMINOSALICILATO **(el fármaco comercializado es la sal de sodio)**	2
51		BENZOCAÍNA	2
52		BROMOCRIPTINA **(el fármaco comercializado es mesilato)**	2
53		BUTIL PARABENO	2
54		DIOXIBENZONA	2
55		DICLONINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	2
56		ÁCIDO GLUCOHEPTONICO **(el fármaco comercializado es la sal de calcio)**	2

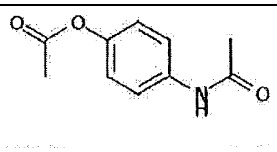
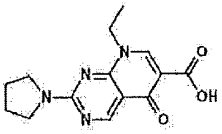
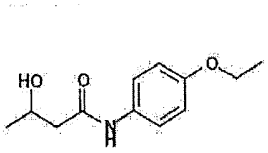
[Tabla 1-9]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
57		CAPTOPRIL	2
58		BUTAMBEN	2

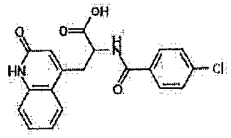
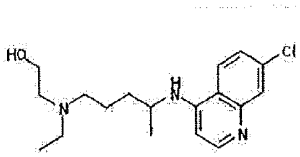
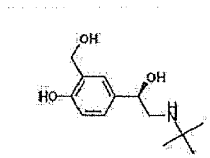
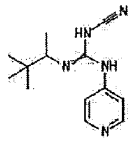
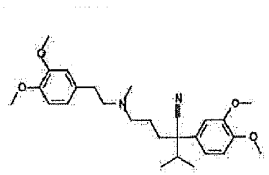
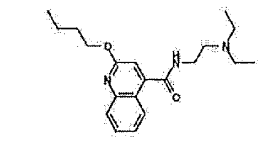
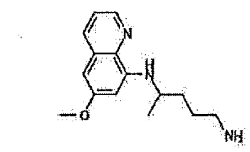
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
59		BACAMPICILINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	2
60		FLUVASTATINA	2
61		OLMESARTÁN MEDOXOMILO	2
62		CEFTIBUTENO	2
63		CEFDINIR	2

[Tabla 1-10]

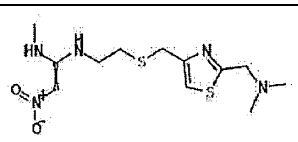
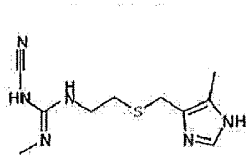
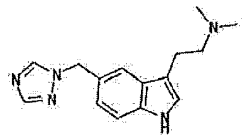
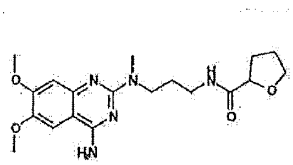
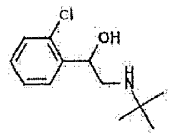
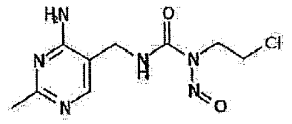
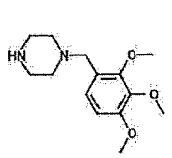
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
64		PERINDOPRIL ERBUMINA	2
65		ZOMEPIRAC **(el fármaco comercializado es la sal de sodio)**	2
66		CEFAMANDOL	2
67		ÁCIDO HIDROXITOLUICO	2

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
68		DIACETAMATO	2
69		ÁCIDO PIROMÍDICO	2
70		BUCETINA	2

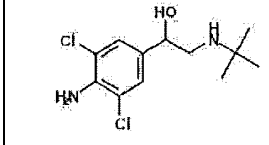
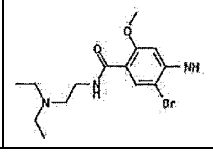
[Tabla 1-11]

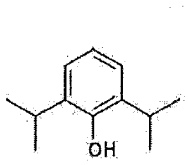
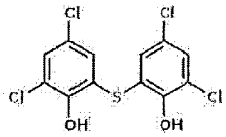
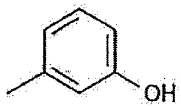
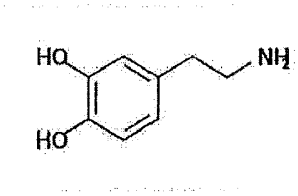
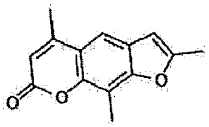
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
71		REBAMIPIDA	2
72		HIDROXICLOROQUINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	3
73		LEVALBUTEROL **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	3
74		PINACIDIL	3
75		VERAPAMILO **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	3
76		DIBUCAÍNA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	3
77		PRIMAQUINA **(el fármaco comercializado es difosfato)**	3

[Tabla 1-12]

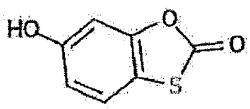
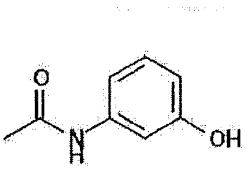
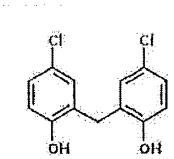
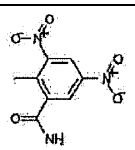
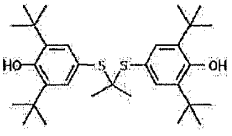
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
78		NIZATIDINA	**3**
79		CIMETIDINA	3
80		RIZATRIPTAN **(el fármaco comercializado es el benzoato)**	3
81		ALFLUZOSINA	3
82		TULOBUTEROL	3
83		NIMUSTINA	3
84		TRIMETAZIDINA **(el fármaco comercializado es el diclorhidrato)**	3

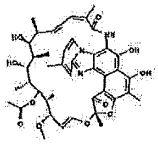
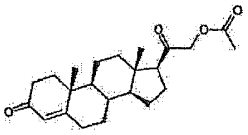
[Tabla 1-13]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
85		GLENBUTEROL **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	3
86		BROMOPRIDA	3

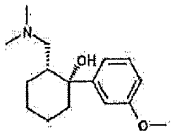
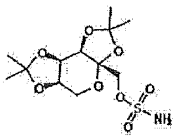
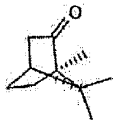
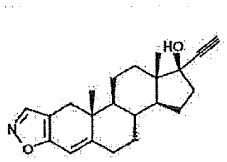
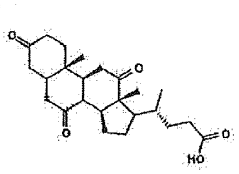
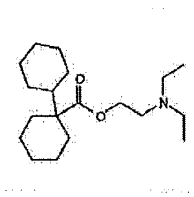
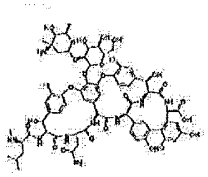
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
87		PROPOFOL	4
88		BITIONOL **(el fármaco comercializado es la sal de sodio)**	4
89		CRESOL	4
90		DOPAMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	4
91		TRIOXISALENO	4

[Tabla 1-14]

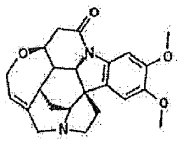
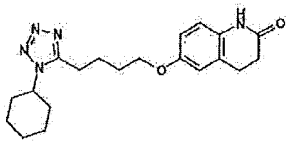
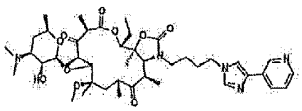
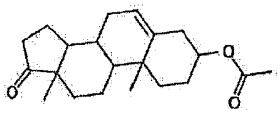
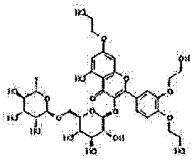
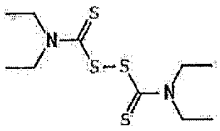
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
92		TIOXOLONA	4
93		METACETAMOL	4
94		DICLOROFENO	4
95		DINITOLMIDA	4
96		PROBUCOL	4

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
97		RIFAXIMINA	5
98		DESOXICORTICOSTERONA **(el fármaco comercializado es acetato)**	5

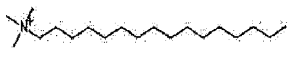
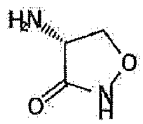
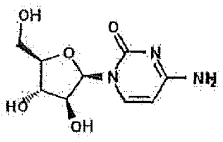
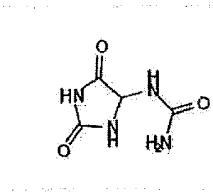
[Tabla 1-15]

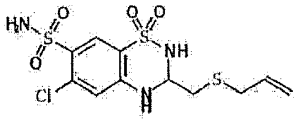
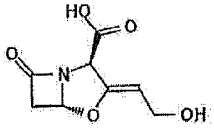
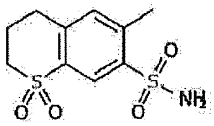
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
99		TRAMADOL **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	5
100		TOPIRAMATO	5
101		ALCANFOR (1R)	5
102		DANAZOL	5
103		ÁCIDO DESHIDROCÓLICO **(el fármaco comercializado es la sal de sodio)**	5
104		DICICLOMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	5
105		VANCOMICINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	5

[Tabla 1-16]

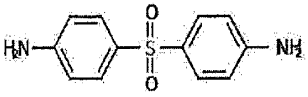
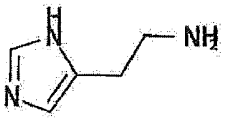
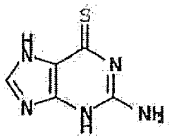
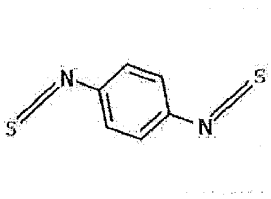
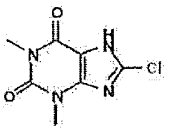
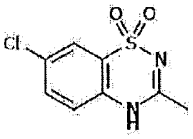
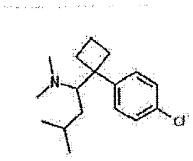
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
M6		BRUCINA	5
107		CILOSTAZOL	5
108		TELITROMICINA	5
109		ACETATO DE PRASTERONA	5
110		TROXERUTINA	5
111		DOCOSANOL	6
112		DISULFIRAM	6

[Tabla 1-17]

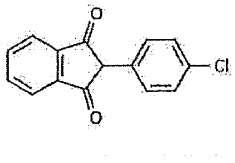
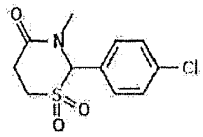
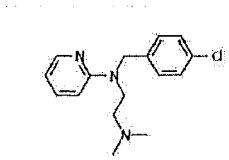
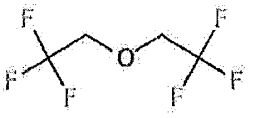
Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
113		CETRIMONIO **(el fármaco comercializado es el bromuro)**	6
114		CICLOSERINA	7
115		CITARABINA	7
116		ALANTOÍNA	7

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
117		ALTIAZIDA	7
118		ÁCIDO CLAVULANICO **(el fármaco comercializado es la sal de litio)**	7
119		METICRANE	7

[Tabla 1-18]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
120		DAPSONA	8
121		HISTAMINA **(el fármaco comercializado es el diclorhidrato)**	8
122		TIOGUANINA	8
123		BITOSCANATO	8
124		8-CLOROTEOFILINA **(agente combinado con difenhidramina)**	9
125		DIAZÓXIDO	9
126		SIBUTRAMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	9

[Tabla 1-19]

Comp. Nº.	Fórmula estructural	Nombre	Grupo
127		CLORINDIONA	9
128		CLORMEZANONA	9
129		CLOROPIRAMINA **(el fármaco comercializado es el clorhidrato)**	9
130		FLUROTILO	10

Puede usarse un producto disponible comercialmente, o cada compuesto puede producirse mediante cada método conocido per se. Por ejemplo, se puede conocer una fuente comercial de cada compuesto en los Estados Unidos Drugs@FDA (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cf m) y similares.

Cada compuesto de la Tabla 1 descrito abarca no solo una forma libre sino también una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Si bien la sal farmacológicamente aceptable varía dependiendo del tipo de compuesto, los ejemplos de las mismas incluyen sales de adición de bases tales como sales con base inorgánica tales como sales de metales alcalinos (sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sal de aluminio, sal de amonio y similares, y sales con base orgánica tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares, y similares, y sales de adición de ácidos tales como sales con ácido inorgánico como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, hidroyoduro, sal nitrato, fosfato y similares, y sales con ácido orgánico como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, paratoluensulfonato y similares, y similares.

Además, cada compuesto descrito en la Tabla 1 también puede ser un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, etc.).

Cuando uno cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1 contiene isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, uno cualquiera de los isómeros y mezclas también están incluidos en el compuesto. Por ejemplo, cuando uno cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1 contiene un isómero óptico, también se incluye en el compuesto un isómero óptico resuelto a partir del racemato. Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales mediante un método de síntesis, un método de separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.), un método de resolución óptica (por ejemplo, recristalización fraccionada, método de columna quiral, método de diastereoisómeros, etc.) y similares, cada uno conocido *per se*.

Cada compuesto descrito en la Tabla 1 puede ser un cristal y está incluido en el compuesto de la presente invención y descripción, ya sea en forma de monocristal o en una mezcla de cristales. El cristal se puede producir cristalizando al aplicar un método de cristalización conocido *per se*.

Cada compuesto descrito en la Tabla 1 puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato (por ejemplo, no hidrato, etc.), ambos incluidos en el compuesto de la presente invención y descripción.

Además, también está incluido en el compuesto descrito en la Tabla 1 un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, etc.), etc.

Cada compuesto descrito en la Tabla 1 es un compuesto farmacéutico aprobado por la FDA para aplicaciones distintas de la AD (véase la Fig. 1e) (los compuestos números 14 y 124 fueron aprobados como fármaco concomitante (DIMENHIDRINATO)). En los ejemplos que se mencionan a continuación, se demostró que estos compuestos tienen una o más acciones para mejorar los cambios patológicos de la Aβ en células nerviosas de la EA (es decir, (1)

disminución del nivel de Aβ42, (2) disminución del nivel de Aβ40, (3) disminución en la proporción Aβ42/40) (Tabla 2, Fig. 1e, Fig. 6c). Estos compuestos pueden tener una acción para cambiar uno o más del nivel de otras especies de péptidos Aβ (Aβ38, Aβ43) y el nivel de APP soluble (sAPP-α, sAPP-β) obtenido por escisión mediante α- o β-secretasa hacia la dirección que mejora la patología de la EA.

Cada compuesto descrito en la Tabla 1 se clasifica en 10 grupos convirtiendo la estructura molecular del mismo en información de huellas dactilares utilizando el método de la Huella de Conectividad Extendida (ECFP) (Rogers D y col. J Chem Inf. Model 2010 24; 50 (5): 742-54.) y llevando a cabo un análisis de agrupamiento basado en la matriz de distancias (Fig. 2a) (Tabla 1, Fig. 2b). Es decir, los compuestos que pertenecen al mismo grupo forman un grupo de compuestos que tiene similitud dependiendo de la fórmula estructural y no está sesgado por la eficacia conocida.

Usando dos o más compuestos que tienen diferentes estructuras de medicamentos en combinación, se puede llevar a cabo una acción simultánea sobre varias dianas de tratamiento. Como resultado, se exhibe un efecto de tratamiento superior (por ejemplo, efecto aditivo, preferiblemente un efecto sinérgico) en comparación con la administración única de compuestos individuales. Que "se exhibe un efecto superior en comparación con la administración única de compuestos individuales" significa que el valor del efecto máximo (Emax) o la concentración del efecto al 50% (EC50) es superior al de la administración única o el tipo de cambios patológicos mejorado en comparación con la administración única aumenta en uno o más de los efectos de mejora del cambio patológico de Aβ de los (1) - (3) mencionados anteriormente.

Por lo tanto, en el medicamento de la presente descripción, es preferible combinar dos o más compuestos que pertenecen a diferentes grupos y se describen en la Tabla 1. Cuando se combinan compuestos clasificados en diferentes grupos, la combinación de grupos no está particularmente limitada siempre que se consiga un efecto superior en comparación con la administración del compuesto solo. Por ejemplo, es preferible una combinación de dos o más tipos de compuestos que pertenecen a dos o más grupos seleccionados del grupo que consiste en los grupos 1, 2, 4 y 5. Cuando se combinan 3 o más tipos de compuestos, dos o más tipos de compuestos pueden pertenecer al mismo grupo siempre que uno tipo cualquiera de los compuestos pertenezca a un grupo diferente.

En una forma de realización preferible, el medicamento de la presente descripción puede ser una combinación de (1) no menos de dos tipos de compuestos que pertenecen a dos tipos de grupos (por ejemplo, grupos 1 y 2, grupos 1 y 4, grupos 1 y 5, grupos 2 y 4, grupos 2 y 5, grupos 4 y 5), (2) no menos de tres tipos de compuestos que pertenecen a tres tipos de grupos (por ejemplo, grupos 1, 2 y 4, grupos 1, 2 y 5, grupos 1, 4 y 5, grupos 2, 4 y 5), o (3) no menos de cuatro tipos de compuestos pertenecientes a cuatro clases de grupos (grupos 1, 2, 4 y 5), cada uno seleccionado del grupo que consiste en los grupos 1, 2, 4 y 5. En una forma de realización más preferible, el medicamento de la presente descripción es una combinación de no menos de tres tipos de compuestos que pertenecen a tres tipos de grupos, de manera particularmente preferible, puede ser una combinación de no menos de tres tipos de compuestos que pertenecen a los grupos 1, 2 y 5 o grupos 2, 4 y 5.

En otra forma de realización, el medicamento de la presente descripción puede combinar adicionalmente, además de no menos de dos tipos de compuestos que pertenecen a dos o más grupos seleccionados del grupo que consiste en los grupos 1, 2, 4 y 5, uno o más tipos de compuestos que pertenecen a otros grupos (grupos 3 y 6 - 10).

Como compuestos que pertenecen a los grupos 1, 2, 4 y 5, se pueden mencionar preferiblemente los siguientes compuestos.

(a) grupo 1: Cromolín y ácido niflúmico, preferiblemente Cromolín

(b) grupo 2: Bromocriptina y fluvastatina

(c) grupo 4: Probucol y tioxolona, preferiblemente probucol

(d) grupo 5: Cilostazol y topiramato

Por lo tanto, en una descripción preferible, el medicamento de la presente invención es una combinación de dos tipos de compuestos ((a) y (b), (a) y (c), (a) y (d), (b) y (c), (b) y (d), (c) y (d)), 3 tipos de compuestos ((a), (b) y (c), (a), (b) y (d), (a), (c) y (d), y (b), (c) y (d)), o 4 tipos de compuestos ((a), (b), (c) y (d)) seleccionados de uno o más compuestos seleccionados de (a) (Cromolín y/o ácido niflúmico, preferiblemente Cromolín) mencionados anteriormente, uno o más compuestos seleccionados de (b) (bromocriptina y/o fluvastatina) mencionados anteriormente, uno o más compuestos seleccionados de (c) mencionado anteriormente (probucol y/o tioxolona, preferiblemente probucol), y uno o más compuestos seleccionados de (d) mencionado anteriormente (cilostazol y/o topiramato).

Más preferiblemente, el medicamento de la presente descripción es una combinación de dos o más compuestos, preferiblemente 3 o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en bromocriptina, cilostazol, Cromolín, Fluvastatina, Probucol y Topiramato (proporcionado cuando bromocriptina y fluvastatina o cilostazol y topiramato se combinan, deseablemente se combinan adicionalmente uno o más compuestos diferentes).

De forma particularmente preferible, el medicamento de la presente invención es una combinación de bromocriptina, Cromolín y topiramato (a veces se abrevia como "BCroT"). También se describe una combinación de bromocriptina,

cilostazol y probucol (a veces se abrevia como "BciP").

Por otro lado, como compuestos pertenecientes a los grupos 3 y 6-9, se pueden mencionar preferiblemente los siguientes compuestos.

(e) grupo 3: Pinacidil y verapamilo

(f) grupo 6: Cetrimonio

(g) grupo 7: Metricrane

(h) grupo 8: Dapsona

(i) grupo 9: Cloropiramina

En el medicamento de la presente invención y descripción, dos o más compuestos como ingredientes activos descritos en la Tabla 1 pueden formularse individualmente o producirse como un agente de combinación. En el primer caso, cada preparación se puede administrar al mismo sujeto simultáneamente o con retraso de tiempo.

El medicamento de la presente invención y descripción se puede administrar por vía oral o parenteral en la forma del compuesto descrito en la Tabla 1 tal como es solo como ingrediente activo, o como una composición farmacéutica en una forma de dosificación apropiada mezclada con un vehículo, excipiente, diluyente y similares farmacéuticamente aceptables.

Como composición para administración oral, se pueden mencionar las formas de dosificación sólidas o líquidas, específicamente los comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos de azúcar y los comprimidos revestidos de película), las píldoras, los gránulos, los polvos, las cápsulas (incluidas las cápsulas blandas), los jarabes, las emulsiones, las suspensiones y similares. Mientras tanto, como ejemplos de la composición para administración parenteral, se utilizan inyecciones, supositorios y similares; las inyecciones pueden incluir formas de dosificación tales como inyecciones intravenosas, inyecciones subcutáneas, inyecciones intracutáneas, inyecciones intramusculares e inyecciones de infusión por goteo. Estas preparaciones se producen mediante un método bien conocido que utiliza aditivos, incluidos excipientes (por ejemplo, excipientes orgánicos tales como derivados del azúcar como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados del almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón α y dextrina; derivados de la celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos como derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y metasilicoaluminato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; leucina DL; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico e hidratos silícicos; y los derivados de almidón antes mencionados), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes antes mencionados), disgregantes (por ejemplo, derivados de la celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de calcio, y carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente; almidones y celulosas químicamente modificados tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), emulsionantes (por ejemplo, arcillas coloidales tales como bentonita y Veegum; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos tales como y lauril sulfato de sodio y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos tales como éteres de alquilo de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán y éster de ácido graso de sacarosa), estabilizadores (ésteres de ácido paraoxibenzoico tales como metil parabeno y propil parabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores de sabor/olor (por ejemplo, edulcorantes, agentes agrificantes y aromas de uso común), diluyentes y similares.

La forma de administración del medicamento de la presente invención y la descripción pueden seleccionarse apropiadamente de acuerdo con la forma de dosificación del mismo. Por ejemplo, (1) cuando dos o más compuestos descritos en la Tabla 1 se formulan como una única preparación (agente de combinación), el agente de combinación puede administrarse mediante una vía de administración deseada. Por otro lado, (2) cuando dos o más compuestos descritos en la Tabla 1 se formulan por separado en un fármaco concomitante que consiste en dos o más tipos de preparaciones, (2a) estas dos o más preparaciones pueden administrarse simultáneamente por la misma vía de administración, (2b) estas dos o más preparaciones pueden administrarse con una diferencia de tiempo por la misma vía de administración, (2c) estas dos o más preparaciones pueden administrarse simultáneamente por diferentes vías de administración, o (2d) estas dos o más preparaciones pueden administrarse con una diferencia de tiempo por diferentes vías de administración.

La dosis de cada compuesto descrito en la Tabla 1 como ingrediente activo del medicamento de la presente invención y la descripción puede ser variable de acuerdo con diversas condiciones tales como el tipo de compuesto, vía de administración, síntomas, edad, peso, receptividad al fármaco de un sujeto y similares. Para administración oral, se

pueden administrar a un adulto de 1 a 6 veces al día al menos 0,1 mg (adecuadamente 0,5 mg) hasta como máximo 1000 mg (adecuadamente 500 mg) por dosis para administración oral, o al menos 0,01 mg (adecuadamente 0,05 mg) hasta como máximo 100 mg (adecuadamente 50 mg) por dosis para administración parenteral. La dosis puede aumentarse o reducirse según los síntomas. Dado que todos los compuestos descritos en la Tabla 1 ya están comercializados como productos farmacéuticos para enfermedades distintas de la EA, se puede determinar una dosis apropiada de cada compuesto dentro del intervalo confirmado como seguro.

Por ejemplo, la información relacionada con la seguridad de los compuestos descritos en la Tabla 1 está disponible en DailyMed (http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm) administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Adicionalmente, el medicamento de la presente invención se puede usar en combinación con otros fármacos, por ejemplo, los compuestos descritos en la Fig. 5a y que se sabe que tienen un efecto mejorador de la patología por Aβ, los fármacos terapéuticos existentes para la EA descritos en las Figs. 5b y 5c, preferiblemente donepezilo y similares. El medicamento de la presente invención y estos otros fármacos se pueden administrar de forma simultánea, secuencial o separada.

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes. Los Ejemplos que no se refieren a la combinación de bromocriptina y topiramato, y opcionalmente Cromolín, son Ejemplos de referencia.

[Ejemplos]

Para llevar a cabo la inducción desde las células iPS al nervio de la corteza cerebral de forma temprana y con alta reproductibilidad, se utilizaron células iPS introducidas con el gen de Neurogenina 2 humana (NGN2) unido al promotor inducible por doxiciclina mediante PiggyBac (Fig. 1a, Fig. 1b, Fig. 4a y Fig. 4b). Se utilizaron células IPS preparadas a partir de 4 pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar (EAF), 2 pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica (EAE) y 4 individuos sanos (HC). Las células iPS se establecieron mediante el método descrito en Okita K y col., Nature. 2007, vol 448, págs. 313-317. Se confirmó que las células iPS humanas pueden convertirse en nervio cortical cerebral introduciendo el gen NGN2 en estas células iPS y permitiendo que se expresen transitoriamente durante 5 días mediante la adición de doxiciclina sin dejar NGN2 exógena (Fig. 1c, Fig. 4b, Fig. 4c y Fig. 4d). También se confirmó que el nervio cortical cerebral convertido induce un potencial de acción espontáneo y una corriente dependiente del potencial eléctrico (Fig. 4e). Para determinar el tiempo adecuado para el ensayo de Aβ, se analizaron los cambios en el transcurso del tiempo en la cantidad de Aβ en el medio y se confirmó que las neuronas en el día 8 muestran una secreción de Aβ estable y una maduración suficiente (Fig. 4f). Además, en neuronas de la corteza cerebral derivadas de pacientes con EAF y con mutaciones en el gen PSEN1 o APP, se demostró que la cantidad de Aβ42 y la proporción Aβ42/40, que son Aβ tóxicos, son de 1,5 a 3 veces mayores que las de las células nerviosas derivadas de pacientes con TAE o individuos sanos (Fig. 4f).

A partir de los resultados anteriores, como célula iPS que se utilizará para el rastreo de alto rendimiento (HTS), se seleccionó la célula iPS derivada de pacientes con EAF (EAF1) que tienen la mutación G384A de PSEN1 con la proporción Aβ 42/40 más alta. Sucesivamente, 8 días después de la inducción de la diferenciación de las células iPS en células nerviosas, se añadieron compuestos conocidos por reducir la producción de Aβ y la proporción Aβ42/40, como el inhibidor IV de BACE, JNJ-40418677, semagacestat y acitretina y similares, y se confirmó la cantidad de Aβ dos días después. Como resultado, se confirmó que todos los compuestos mejoraron la lesión por Aβ (Fig. 5a). Sin embargo, Aβ42 aumentó con una dosis baja de semagacestat (Fig.5a), y la patología por Aβ no mejoró con una dosis baja de sulindaco y flurbiprofeno, que son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o un agente anticanceroso imatinib que tiene un efecto inhibidor. acción sobre Bcr-Abl y C-kit, contrariamente a informes anteriores que verificaron la acción reguladora de la γ-secretasa mediante el uso de células que sobreexpresan genes relacionados con la EA (Fig. 5b). Además, la evaluación de fármacos terapéuticos para la EA, ya comercializados y ampliamente utilizados, incluidos los inhibidores de colinesterasa y los bloqueadores de NMDA, mostró que estos fármacos terapéuticos sintomáticos son ineficaces para la mejora de la patología Aβ (Fig. 5c). A partir de los resultados anteriores, se confirmó que la célula nerviosa EAF1 era utilizable para el rastreo.

A continuación, se examinó la biblioteca de medicamentos existente que consiste en 1280 medicamentos aprobados por la FDA para explorar medicamentos para mejorar la patología por Aβ. Como control negativo, se usó DMSO al 0,1%, como control positivo para Aβ40, se usó inhibidor IV de BACE 2 μM y, como control positivo para la proporción Aβ42 y Aβ42/40, se usó JNJ-40418677 2 μM. El factor Z' que significa practicabilidad y reproducibilidad de HTS no fue menor de 0,5, lo que indica un HTS apropiado (Fig. 6a y Fig. 6b). Como resultado del rastreo primario, se encontraron 130 compuestos candidatos (dado que los compuestos números 14 y 124 se comercializan como fármacos concomitantes, se encontraron 129 fármacos candidatos) (Fig. 6c). Las fórmulas estructurales (aquellas en forma de sal o haluro también se describen como forma libre) y los nombres generales de los compuestos candidatos se muestran en la Tabla 1.

Para estudiar más a fondo la reproducibilidad de los fármacos candidatos obtenidos mediante el rastreo primario, se realizó un rastreo secundario. Además de Aβ40, Aβ42, proporción Aβ42/40, también se estudiaron Aβ38, Aβ43, sAPPα, sAPPβ y se obtuvo cada valor numérico. Los resultados de lo anterior se muestran en la Tabla 2 y la Fig.7.

[Tabla 2-1]

Comp. Nº	Grupo	Nombre del compuesto	A β 40	A β 42	Proporción A β 42/40	A β 38	A β 43	sAPP α	sAPP β
1	1	CLORHIDRATO DE OXIFENCICUMINA	0,96	0,99	1,03	1,08	0,98	0,91	1
2	1	CLORHIDRATO DE MEPIVACAÍNA	0,97	0,9	0,93	1,01	0,83	0,77	0,88
3	1	RANOLAZINA	0,96	0,85	0,89	1	0,82	0,64	0,61
4	1	CLORHIDRATO DE ATOMOXETINA	1,02	0,95	0,94	1,1	0,89	0,78	0,81
5	1	CLORHIDRATO DE TERBINAFINA	0,99	0,94	0,96	1,06	0,94	0,98	1,06
6	1	CLORHIDRATO DE LOPERAMIDA	0,94	0,88	0,93	1,03	0,88	0,89	0,78
7	1	CITRATO DE ALVERINA	0,93	0,86	0,93	0,94	0,79	0,78	0,63
8	1	CLORHIDRATO DE APOMORFINA	0,93	0,93,	1,01	1,08	1,01	0,8	0,78
9	1	CITRATO DE CLOMIFENO	0,93	0,83	0,89	1,04	0,86	0,71	0,66
10	1	COTININA	0,92	0,87	0,94	1,08	0,87	0,81	0,81
11	1	CROMOLÍN SÓDICO	0,92	0,88	0,96	1,04	0,82	0,89	0,86
12	1	CICLIZINA	1,09	1,04	0,95	1,23	1,06	1,03	1,3
13	1	CLORHIDRATO DE DESIPRAMINA	0,89	0,94	1,06	1,02	0,9	0,83	1,01
14	1	difenhidramina (compuestos combinados de "DIMENHIDRINATO")	0,97	0,98	1,01	1,06	0,97	0,97	1,02
15	1	CLORHIDRATO DE ETOPROPAZINA	0,95	0,84	0,88	1,03	0,84	0,72	0,71
16	1	BROMURO DE HOMATROPINA	0,92	1,04	1,13	1,22	1,09	1,15	1,24
17	1	CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA	0,97	1,01	1,05	1,12	1,27	1,07	1,2
18	1	CLORHIDRATO DE TACRINA	0,99	1	1,02	1,18	1,21	1,04	1,23
19	1	YODURO DE ISOPROPAMIDA	0,71	0,88	1,24	1,09	0,95	0,84	0,74
20	1	TIABENDAZOL	0,96	0,84	0,88	1,05	0,79	0,79	0,67
21	1	CLORHIDRATO DE BETAHISTINA	0,91	0,98	1,08	1,01	0,87	0,73	0,91

[Tabla 2-2]

Comp. Nº	Grupo	Nombre del compuesto	A β 40	A β 42	Proporción A β 42/40	A β 38	A β 43	sAPP α	sAPP β
22	1	CLORHIDRATO DE VESAMICOL	0,93	0,9	0,97	1	0,87	0,89	0,74
23	1	MONOBENZONA	0,91	0,82	0,91	1,05	0,89	0,74	0,56
24	1	CINCONINA	0,87	0,88	1,01	1,02	0,81	0,76	0,68
25	1	SUCCINATO DE LOXAPINA	0,96	0,94	0,98	1,11	1,14	1,15	1,11
26	1	ETODOLACO	0,88	0,99	1,13	1,11	1,55	0,99	0,98
27	1	BIFONAZOL	1	0,84	0,84	1,06	0,99	1,04	1,19
28	1	MALEATO DE NOMIFENSINA	1,05	0,8	0,75	0,95	0,85	0,82	0,67
29	1	CARBADOX	0,84	0,74	0,88	0,87	0,76	0,86	0,78
30	1	DIHIDROCLORURO DE LEVOCETIRIZINA	0,89	0,76	0,85	0,98	0,85	0,93	0,93
31	1	MALEATO DE METITEPINA	0,96	0,83	0,86	1,03	0,88	0,76	0,66
32	1	BETAMIPRÓN	1,03	0,84	0,82	1,1	0,82	0,7	0,6
33	1	DIHIDROCLORURO DE CAMILOFINA	1,05	0,9	0,85	1,12	0,88	0,89	0,71
34	1	NIALAMIDA	1,06	0,92	0,87	1,16	0,97	0,92	1,13
35	1	CHINIOFON	0,97	0,83	0,86	1,05	0,79	0,71	0,6
36	1	CLORHIDRATO DE PIRIBEDIL	1,06	0,87	0,83	1,11	1,09	0,92	0,82
37	1	ÁCIDO NIFLÚMICO	0,89	0,77	0,86	0,97	0,85	0,8	0,92

38	1	CIPERMETRINA	0,95	0,83	0,87	0,97	0,95	0,85	0,88
39	1	NAFTOPIDIL	1	0,88	0,86	1,1	0,9	0,73	0,64
40	1	CICLANDELATO	1,1	0,88	0,8	1,09	0,98	0,92	0,84
41	1	ETIL CARBONATO DE QUININA	1,1	0,85	0,77	1,05	0,88	0,84	0,72
42	1	BROMURO DE PIPENZOLATO	1,05	1,09	1,04	1,3	1,12	1,11	1,27
43	1	CLORHIDRATO DE IDAZOXANO	0,94	0,93	0,99	1,03	0,97	0,84	0,81
44	1	TARTRATO DE IFENPRODIL	1,04	1	0,96	1,23	1,03	1,13	1,09
45	1	EBSELEN	0,96	1	1,04	1,2	1,16	1,17	1,35

[Tabla 2-3]

Comp. Nº	**Grupo**	**Nombre del compuesto**	**A *β* 40**	**A *β* 42**	**Proporción A *β* 42/40**	**A *β* 38**	**A *β* 43**	**sAPP α**	**sAPP *β***
46	2	LOVASTATINA	1,11	0,98	0,88	1,17	1,09	1,01	1,06
47	2	CLORHIDRATO DE ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO	1,1	1,06	0,97	1,29	1,16	1,15	1,4
48	2	VALSARTÁN	1,08	0,97	0,9	1,14	1	1,14	1,13
49	2	ÁCIDO AMINOCAPROICO	0,95	0,96	1	1,1	0,97	0,99	0,9
50	2	AMINOSALICILATO DE SODIO	0,96	1,03	1,08	1,2	1,22	1	1,31
51	2	BENZOCAÍNA	0,91	0,94	1,03	1,05	0,99	0,8	0,87
52	2	MESILATO DE BROMOCRIPTINA	0,99	0,63	0,64	0,97	0,65	1,18	0,79
53	2	BUTIL PARABENO	0,92	0,94	1,02	1,04	0,81	0,74	0,69
54	2	DIOXIBENZONA	0,91	0,93	1,02	1,16	0,83	0,72	0,75
55	2	CLORHIDRATO DE DICLONINA	0,96	0,94	0,99	1,07	0,9	0,83	0,76
56	2	GLUCEPTATO DE CALCIO	0,9	0,98	1,09	1,21	1,32	1,22	1,19
57	2	CAPTOPRIL	0,93	0,87	0,94	1,09	0,86	0,91	0,91
58	2	BUTAMBEN	0,92	0,95	1,03	1,08	0,95	0,79	0,76
59	2	CLORHIDRATO DE BACAMPICILINA	0,95	1,09	1,15	1,32	1,44	1,11	1,23
60	2	FLUVASTATINA	1,14	0,96	0,84	1,16	1,04	0,99	1,14
61	2	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,95	0,82	0,86	0,85	0,9	0,8	0,86
62	2	CEFTIBUTEN	0,91	0,79	0,87	1,01	0,83	0,76	0,55
63	2	CEFDINIR	0,9	0,79	0,87	0,95	0,9	0,82	1,01
64	2	PERINDOPRIL ERBUMINA	0,95	0,81	0,85	1,01	0,91	0,7	0,53
65	2	ZOMEPIRAC SODIO	0,93	0,79	0,85	0,92	0,83	0,73	0,76
66	2	NAFATO DE CEFAMANDOL	1,08	0,97	0,9	1,11	1,11	0,79	0,78
67	2	ÁCIDO HIDROXITOLUICO	0,92	0,79	0,86	0,92	0,77	0,83	0,66
68	2	DIACETAMATO	1,13	0,86	0,76	1,08	0,97	0,98	0,86
69	2	ÁCIDO PIROMÍDICO	0,91	0,78	0,86	1,01	0,79	0,86	0,69

[Tabla 2-4]

Comp. Nº	**Grupo**	**Nombre del compuesto**	**A β 40**	**A *β* 42**	**Proporción A *β* 42/40**	**A *β* 38**	**A *β* 43**	**sAPP α**	**sAPP *β***
70	2	BUCETINA	0,93	0,82	0,88	1,02	0,85	0,75	0,75
71	2	REBAMIPIDA	0,93	0,79	0,85	0,97	0,78	0,8	0,66
72	3	SULFATO DE	0,88	0,9	1,01	1,08	0,87	0,85	0,72

		HIDROXICLOROQUINA							
73	3	CLORHIDRATO DE LEVALBUTEROL	0,91	0,84	0,92	0,99	0,91	0,74	0,66
74	3	PINACIDIL	0,86	0,72	0,84	0,92	0,79	0,83	0,96
75	3	CLORHIDRATO DE VERAPAMILO	0,82	0,74	0,91	0,89	0,75	0,81	0,71
76	3	CLORHIDRATO DE DIBUCAÍNA	0,96	0,9	0,94	0,97	0,98	0,77	0,77
77	3	DIFOSFATO DE PRIMAQUINA	0,92	0,87	0,95	1,07	0,89	0,79	0,85
78	3	NIZATIDINA	1,06	1,04	0,98	1,3	1,15	0,97	1,29
79	3	CIMETIDINA	0,95	0,98	1,04	1,03	0,92	0,87	0,88
80	3	BENZOATO DE RIZATRIPTÁN	1,13	0,96	0,85	1,2	1,07	0,96	1,08
81	3	ALFLUZOSINA	1,1	0,96	0,87	1,22	1,03	0,9	0,97
82	3	TULOBUTEROL	0,97	0,83	0,85	1	0,84	0,87	0,74
83	3	NIMUSTINA	0,98	0,84	0,86	1,04	0,89	0,81	0,89
84	3	DIHIDROCLORURO DE TRIMETAZIDINA	1,08	1,01	0,93	1,04	1,09	1,15	1,04
85	3	CLORHIDRATO DE CLENBUTEROL	1,04	0,88	0,85	1,17	0,94	0,86	0,84
86	3	BROMOPRURO	1,01	0,84	0,84	1,07	0,9	1	0,85
87	4	PROPOFOL	0,96	0,88	0,91	0,99	0,88	0,94	1
88	4	BITIONATO DE SODIO	0,96	0,93	0,97	1,03	0,85	0,78	0,92
89	4	CRESOL	0,89	0,81	0,91	0,93	0,89	0,71	0,58
90	4	CLORHIDRATO DE DOPAMINA	0,96	0,88	0,92	1,01	0,96	0,91	0,95
91	4	TRIOXSALEN	0,89	0,84	0,95	0,97	1,01	0,82	1,02

[Tabla 2-5]

Comp. Nº	**Grupo**	**Nombre del compuesto**	**A β 40**	**A *β* 42**	**Proporción A *β* 42/40**	**A *β* 38**	**A *β* 43**	**sAPP α**	**sAPP *β***
92	4	TIOXOLONA	0,66	0,55	0,83	0,76	0,67	0,76	0,63
93	4	METACETAMOL	0,89	0,77	0,86	0,95	0,74	0,83	0,89
94	4	DICLOROFENO	0,89	0,79	0,89	0,94	0,87	0,78	0,85
95	4	DINITOLMIDA	0,95	0,9	0,95	1	0,98	0,95	1,02
96	4	PROBUCOL	0,86	0,6	0,7	0,75	0,65	1	1,07
97	5	RIFAXIMINA	0,92	0,84	0,91	1,09	0,92	0,91	0,95
98	5	ACETATO DE DESOXICORTICOSTERONA	1	0,9	0,9	1,09	0,89	0,88	0,87
99	5	CLORHIDRATO DE TRAMADOL	1,05	0,98	0,93	1,17	1,02	1,04	1,11
100	5	TOPIRAMATO	0,86	0,79	0,92	0,9	1,02	0,81	0,78
101	5	ALCANFOR (1R)	0,94	0,95	1,01	1,08	0,91	0,92	0,87
102	5	DANAZOL	0,89	0,93	1,04	1,02	1,07	0,79	0,81
103	5	DESHIDROCOLATO DE SODIO	0,96	0,95	0,99	1,09	1,01	0,75	0,78
104	5	CLORHIDRATO DE DICICLOMINA	0,94	0,93	0,99	1,08	0,82	0,81	0,84
105	5	CLORHIDRATO DE VANCOMICINA	1,01	1,06	1,05	1,29	1,2	1,33	1,36
106	5	BRUCINA	0,94	0,98	1,04	1,13	0,87	0,84	0,85
107	5	CILOSTAZOL	0,99	0,85	0,86	1,01	0,82	0,78	0,68
108	5	TELITROMICINA	0,99	0,85	0,86	1,02	0,84	0,71	0,68
109	5	ACETATO DE PRASTERONA	0,97	0,68	0,7	0,9	0,85	0,69	0,55
110	5	TROXERUTINA	0,96	0,88	0,93	0,97	0,95	0,74	0,51

111	6	DOCOSANOL	0,96	0,86	0,9	1,03	0,83	0,79	0,83
112	6	DISULFIRAM	0,94	0,91	0,97	1,1	0,98	0,78	0,89
113	6	BROMURO DE CETRIMONIO	0,74	0,71	0,74	0,56	0,56	0,76	0,59
114	7	CICLOSERINA	0,96	0,92	0,95	1,06	0,85	0,84	0,82
115	7	CITARABINA	0,89	0,8	0,9	0,99	0,81	0,74	0,69
116	7	ALANTOÍNA	0,92	0,88	0,96	1,07	1,13	1,05	0,93

[Tabla 2-6]

Comp. Nº	**Grupo**	**Nombre del compuesto**	**A β 40**	**A *β* 42**	**Proporción A *β* 42/40**	**A *β* 38**	**A *β* 43**	**sAPP α**	**sAPP *β***
117	7	ALTIAZIDA	0,89	0,81	0,91	1,03	0,91	0,92	0,7
118	7	CLAVULANATO DE LITIO	0,96	0,84	0,88	1,01	0,75	0,88	1
119	7	METICRANE	0,95	0,74	0,78	1,14	1,16	1,07	0,87
120	8	DAPSONA	0,98	0,83	0,84	1,06	0,8	0,74	0,6
121	8	DIHIDROCLORURO DE HISTAMINA	0,93	1,02	1,09	1,22	1,23	1,08	1,15
122	8	TIOGUANINA	0,79	0,69	0,88	0,91	0,92	0,95	0,9
123	8	BITOSCANATO	0,93	0,89	0,96	1,01	1	0,76	0,73
124	9	8-cloroteofilina (compuestos combinados de "DIMENHIDRINATO")	0,97	0,98	1,01	1,06	0,97	0,97	1,02
125	9	DIAZÓXIDO	0,95	0,92	0,97	1,08	0,9	0,84	0,84
126	9	CLORHIDRATO DE SIBUTRAMINA	1,01	0,88	0,87	1,05	0,87	0,8	0,92
127	9	CLORINDIONA	0,93	0,79	0,85	0,92	0,87	0,74	0,67
128	9	CLORMEZANONA	1,09	0,86	0,78	1,05	0,85	0,85	0,72
129	9	CLORHIDRATO DE CLOROPIRAMINA	1,02	0,83	0,81	0,96	0,89	0,87	0,86
130	10	FLUROTILO	0,94	0,8	0,85	1,03	0,81	0,79	0,69

La importancia de la terapia combinada se ha estudiado en varios campos en los últimos años. Para lograr un efecto sinérgico, se examinaron combinaciones de fármacos con mayores diferencias en lugar de combinaciones de compuestos similares. Las estructuras del fármaco se convirtieron en información de "huellas dactilares" utilizando el método ECFP4 (Rogers D y col. Modelo J Chem Inf. 2010 24; 50 (5): 742-54.) apto para procesamiento informático, y se estudió la similitud en función de las fórmulas estructurales mediante análisis de agrupamientos basado en matriz de distancias, y se probó la clasificación sin sesgo sin basarse en la eficacia conocida. Como resultado, 129 fármacos candidatos se clasificaron en 10 grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Fig. 2b.

Se seleccionaron fármacos con una gran tasa de cambio de Aβ basada en los valores numéricos obtenidos por el rastreo secundario y los fármacos clasificados en diferentes grupos, y también se encontró reactividad dependiente de la dosis utilizando un compuesto que tenía la misma estructura y obtenido de un proveedor diferente (Fig. 2c). Seis tipos de fármacos existentes con EC_{50} particularmente baja y E_{max} alta fueron seleccionados como los mejores. Además, en vista de la permeabilidad del sistema nervioso central y la idoneidad para la edad que recibe la administración como medicamento anticipado, se encontraron dos tipos de cócteles de medicamentos existentes, bromocriptina, Cromolín y topiramato (BCroT) y bromocriptina, cilostazol y probucol (BCiP) (Figura 3a, Fig. 9). Como resultado del uso de diferentes grupos en la agrupación química (Fig. 2b), se encontró que actúan de forma aditiva en comparación con los agentes individuales (Fig. 3a, Fig. 9). Además, se encontró que aumentaban la CE_{50} de Aβ40 reconocido como Aβ de tipo salvaje o protector en combinación con donepezilo, que es el fármaco terapéutico más utilizado para la EA (Fig. 3b, c).

Adicionalmente, se produjeron células nerviosas de la corteza cerebral a partir de células iPS (Fig. 4a) establecidas a partir de un total de 11 individuos diferentes, incluidos pacientes con EAF·EAE e individuos sanos en el momento de la biopsia de células somáticas (Fig. 3d, e, Tabla 3) de forma similar mediante la expresión forzada de NGN2 (Fig. 4b, c), y se administraron 6 tipos de los mejores fármacos existentes seleccionados y un cóctel de BCroT, BCiP. Como resultado, se encontraron los efectos del tratamiento con Aβ de los mismos (Fig. 3f).

[Tabla 3]

Nombre del clon	Género	Inicio (edad)	Biopsia (edad)	Genotipo			Nombre del clon en el establecimiento	Célula de origen	Método de reprogramación	Cariotipo	Diferenciación *in vitro*
				APP	PSEN1	APOE					
EAF1	mujer	38	41	salvaje	G384A	2, 3	AD2P212	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XX	sí
EAF2	varón	47	47	salvaje	H163R	3, 3	AD15E11	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAF3	varón	N/A	53	salvaje	M146L	3, 3	AG07872E1	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAF4	mujer	45	57	V717L	salvaje	3, 3	APP2E22	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAE1	varón	60	55	salvaje	salvaje	3, 3	AD3E211	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAE2	varón	56	54	salvaje	salvaje	4, 4	AD10E3	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAE3	varón	72	79	salvaje	salvaje	3, 4	AD7E21	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
EAE4	mujer	50	60	salvaje	salvaje	3, 4	AD16E122	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí
HC1	mujer	-	36	salvaje	salvaje	3, 3	409B2	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XX	sí
HC2	mujer	-	51	salvaje	salvaje	2, 3	N112E14	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XX	sí
HC3	mujer	-	69	salvaje	salvaje	3, 3	N114E223	fibroblasto	epi, OSKMLshp53	46 XX	sí
HC4	varón	-	47	salvaje	salvaje	3, 3	hC6B	linfocito	epi, OSKMLshp53	46 XY	sí

Por último, se administraron por vía oral BCroT y BCiP a un ratón ICR de tipo salvaje y se examinaron los cambios en la cantidad de Aβ intracerebral 16 horas después (Fig. 3g). La dosis se convirtió en la dosis usada clínicamente en base al peso corporal y se examinó en cantidades de 5 y 25 veces la dosis. El cóctel BCroT en la dosis usada clínicamente mostró una disminución suficiente en la proporción de Aβ42 y Aβ42/40. Por otro lado, el cóctel BCiP mostró una disminución en la proporción de Aβ42 y Aβ42/40, por el contrario, en cantidades de 5 y 25 veces de la dosis usada clínicamente (Fig. 3h).

6 tipos de los mejores fármacos existentes seleccionados tienen información clara de seguridad, concentración adecuada para su uso, efectos secundarios y similares, y muestran permeabilidad del sistema nervioso central. La presente invención ha aclarado un efecto directo de los mejores fármacos existentes sobre las células nerviosas de la EA. La bromocriptina se clasifica en el grupo 1 de inhibidores de la β-secretasa (BSI) por huella (Fig. 2b) y se sugiere que tiene una acción similar a BSI también por el metabolismo de sAPP (Tabla 2, Fig. 11). Por otro lado, dado que la anfetamina, la dopamina y el agonista de la dopamina del cornezuelo de centeno muestran efectos junto con la bromocriptina, se encontró que se puede esperar un efecto supresor de Aβ por la serie de dopamina.

Como se muestra en este ejemplo, se aclaró que los resultados experimentales utilizando ratones y líneas celulares que expresan a la fuerza genes causantes de la EA en niveles de expresión no fisiológicos y los resultados del estudio de eficacia utilizando células nerviosas de la corteza cerebral derivadas de células iPS humanas en niveles de expresión génica fisiológica son diferentes. Es decir, los estudios que utilizan células nerviosas de la corteza cerebral derivadas de células iPS humanas son útiles para una evaluación de la eficacia más apropiada. En el futuro, la confirmación de la eficacia mediante el uso de células nerviosas humanas se puede realizar de forma más precisa aumentando aún más el número de células iPS humanas que se utilizarán para la evaluación de la eficacia en la etapa final. Tiene la posibilidad de convertirse en un paso importante en el descubrimiento y desarrollo de fármacos como un ensayo clínico *in vitro* que puede evaluar la eficacia mediante el uso de células nerviosas derivadas de células iPS humanas antes de llegar al Ensayo de fase 1 (evaluación de seguridad en un pequeño número de sujetos sanos) y Ensayo de fase 2 (evaluación de la seguridad y eficacia en un pequeño número de pacientes) de los ensayos clínicos actuales.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente Nº. 2015-257706 presentada en Japón (fecha de presentación: 29 de diciembre de 2015).

[Aplicabilidad industrial]

Las combinaciones reivindicadas tienen efectos superiores en la mejora de los cambios patológicos de Aβ en la EA, como una disminución en la proporción Aβ42/40, en las células nerviosas derivadas de pacientes con EA.

Adicionalmente, como resultado de agrupar estos compuestos basándose en la similitud de la estructura molecular, se ha encontrado que, al usar una combinación de dos o más tipos de compuestos pertenecientes a diferentes grupos, se obtiene una mejora aditiva en la eficacia en comparación con el uso único de cada compuesto. Todos los compuestos descritos en la Tabla 1 ya han sido aprobados como productos farmacéuticos para indicaciones distintas de la EA y comercializados, y se ha acumulado información relacionada con la seguridad y farmacocinética de los mismos.

Por tanto, el uso de una combinación de dos o más tipos de compuestos pertenecientes a diferentes grupos y descritos

en la Tabla 1, puede mejorarse la patología por Aβ de manera segura y efectiva en pacientes con EA, y es extremadamente útil puesto que puede esperarse la intervención como tratamiento anticipado para personas en riesgo de EA que no presenten síntomas clínicos pero que hayan sido considerados positivos mediante la prueba de amiloide.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de bromocriptina y topiramato, y opcionalmente Cromolín para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2. La combinación para su uso según la reivindicación 1, donde se combinan bromocriptina, Cromolín y topiramato.

3. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde cada compuesto se usa en una dosis no tóxica máxima conocida del mismo o menor.

Fig. 1

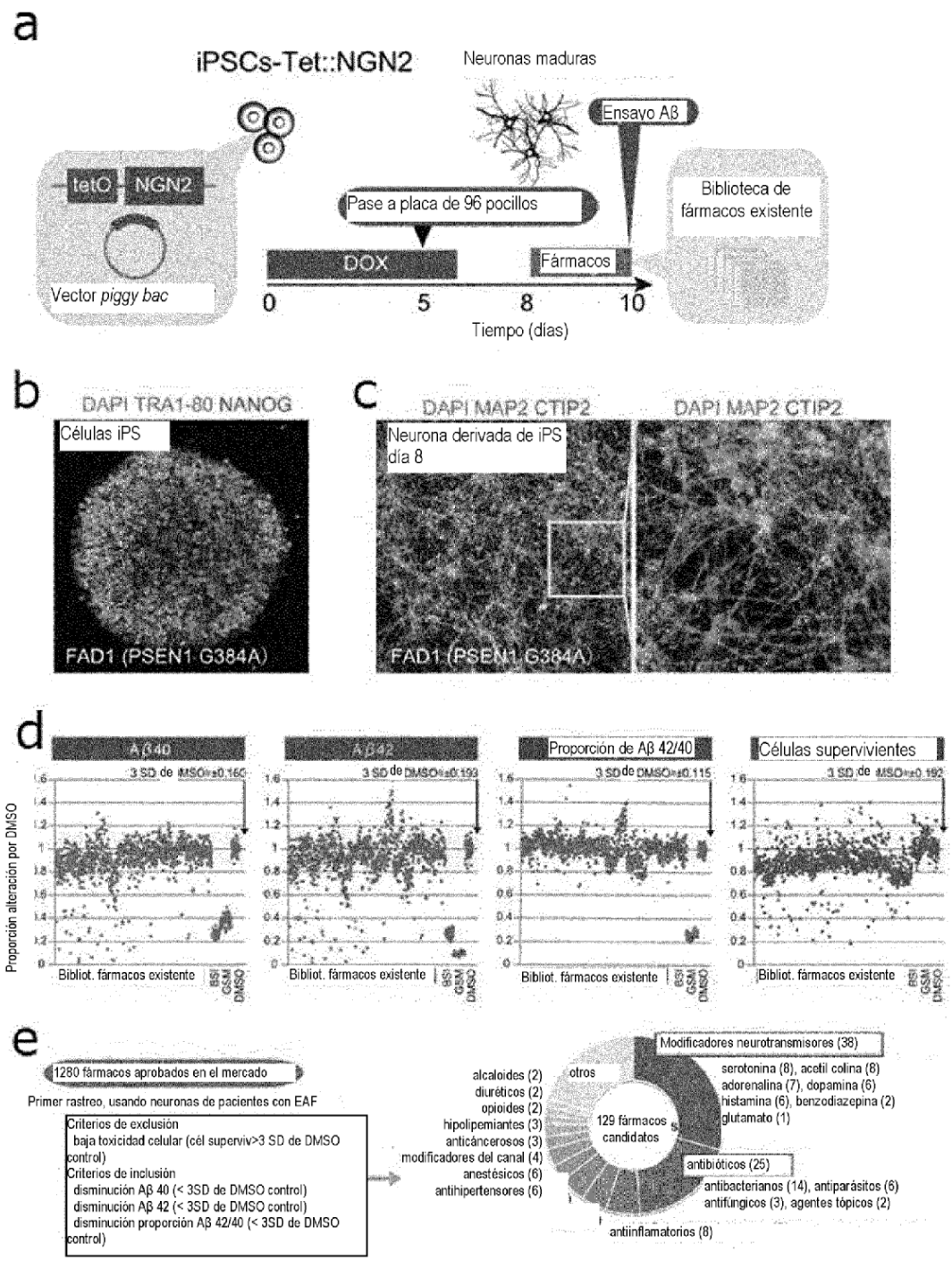

a
iPSCs-Tet::NGN2
Neuronas maduras
Ensayo Aβ
tetO
NGN2
Vector *piggy bac*
Pase a placa de 96 pocillos
Biblioteca de fármacos existente
DOX
Fármacos
0
5
8
10
Tiempo (días)
b
DAPI TRA1-80 NANOG
Células iPS
FAD1 (PSEN1 G384A)
c
DAPI MAP2 CTIP2
DAPI MAP2 CTIP2
Neurona derivada de iPS día 8
FAD1 (PSEN1 G384A)
d
Aβ40
Aβ42
Proporción de Aβ 42/40
Células supervivientes
Proporción alteración por DMSO
Bibliot. fármacos existente
BSI
GSM
DMSO
e
1280 fármacos aprobados en el mercado
Primer rastreo, usando neuronas de pacientes con EAF
Criterios de exclusión
baja toxicidad celular (cél superviv>3 SD de DMSO control)
Criterios de inclusión
disminución Aβ 40 (< 3SD de DMSO control)
disminución Aβ 42 (< 3SD de DMSO control)
disminución proporción Aβ 42/40 (< 3SD de DMSO control)
129 fármacos candidatos
Modificadores neurotransmisores (38)
serotonina (8), acetil colina (8)
adorenalina (7), dopamina (6)
histamina (6), benzodiazepina (2)
glutamato (1)
antibióticos (25)
antibacterianos (14), antiparásitos (6)
antifúngicos (3), agentes tópicos (2)
antiinflamatorios (8)
otros
alcaloides (2)
diuréticos (2)
opioides (2)
hipolipemiantes (3)
anticáncerosos (3)
modificadores del canal (4)
anestésicos (6)
antihipertensores (6)

Fig. 2-1

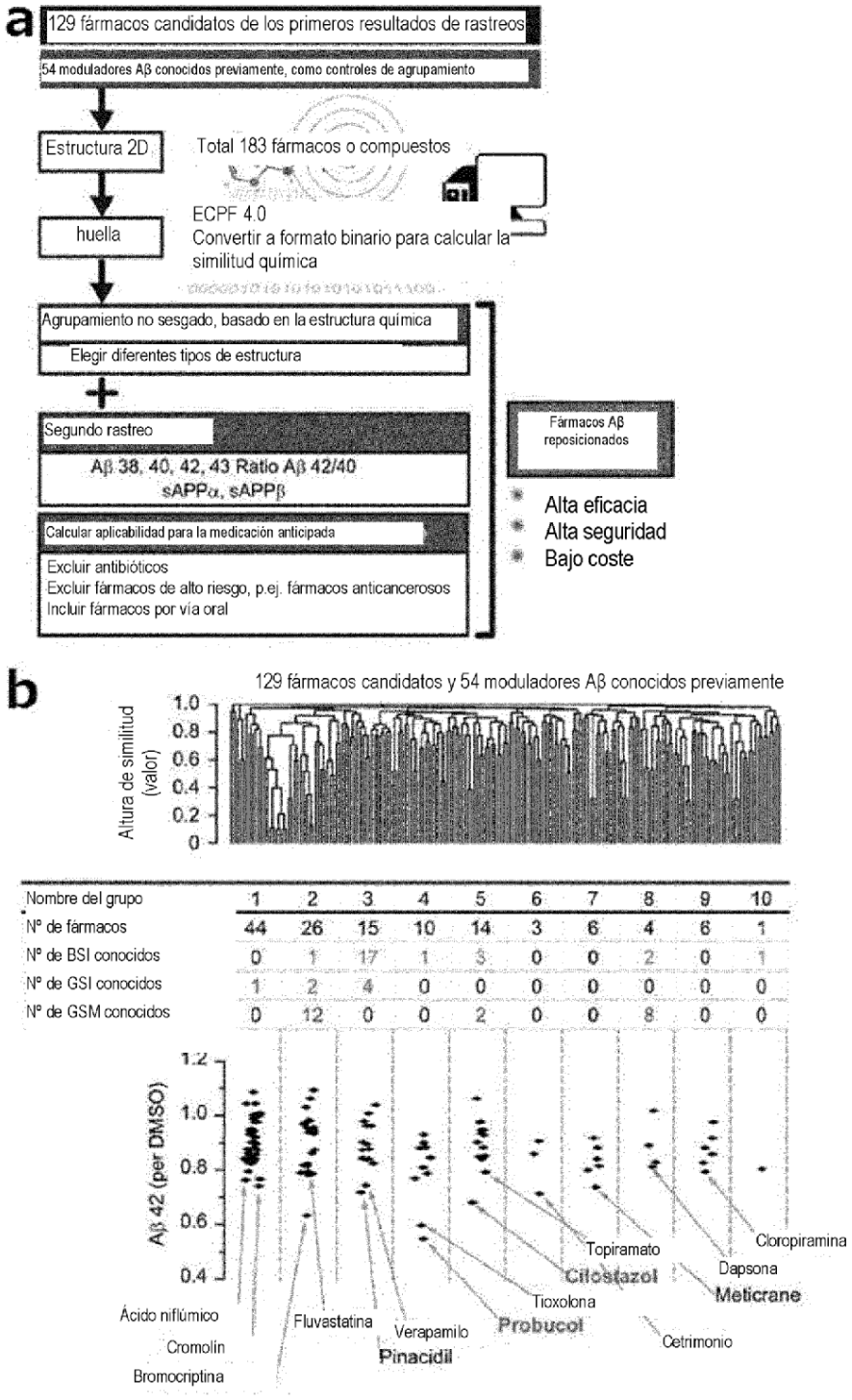

a
129 fármacos candidatos de los primeros resultados de rastreos
54 moduladores Aβ conocidos previamente, como controles de agrupamiento
Estructura 2D
Total 183 fármacos o compuestos
huella
ECPF 4.0
Convertir a formato binario para calcular la similitud química
Agrupamiento no sesgado, basado en la estructura química
Elegir diferentes tipos de estructura
Segundo rastreo
Aβ 38, 40, 42, 43 Ratio Aβ 42/40
sAPPα, sAPPβ
Calcular aplicabilidad para la medicación anticipada
Excluir antibióticos
Excluir fármacos de alto riesgo, p.ej. fármacos anticancerosos
Incluir fármacos por vía oral
Fármacos Aβ reposicionados
Alta eficacia
Alta seguridad
Bajo coste
b
129 fármacos candidatos y 54 moduladores Aβ conocidos previamente
Altura de similitud (valor)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Nombre del grupo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nº de fármacos 44 26 15 10 14 3 6 4 6 1
Nº de BSI conocidos 0 1 17 1 3 0 0 2 0 1
Nº de GSI conocidos 1 2 4 0 0 0 0 0 0 0
Nº de GSM conocidos 0 12 0 0 2 0 0 8 0 0
Aβ 42 (per DMSO)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
Ácido niflúmico
Cromolín
Bromocriptina
Fluvastatina
Verapamilo
Pinacidil
Tioxolona
Probucol
Topiramato
Cilostazol
Dapsona
Meticrane
Cloropiramina
Cetrimonio

Fig. 2-2

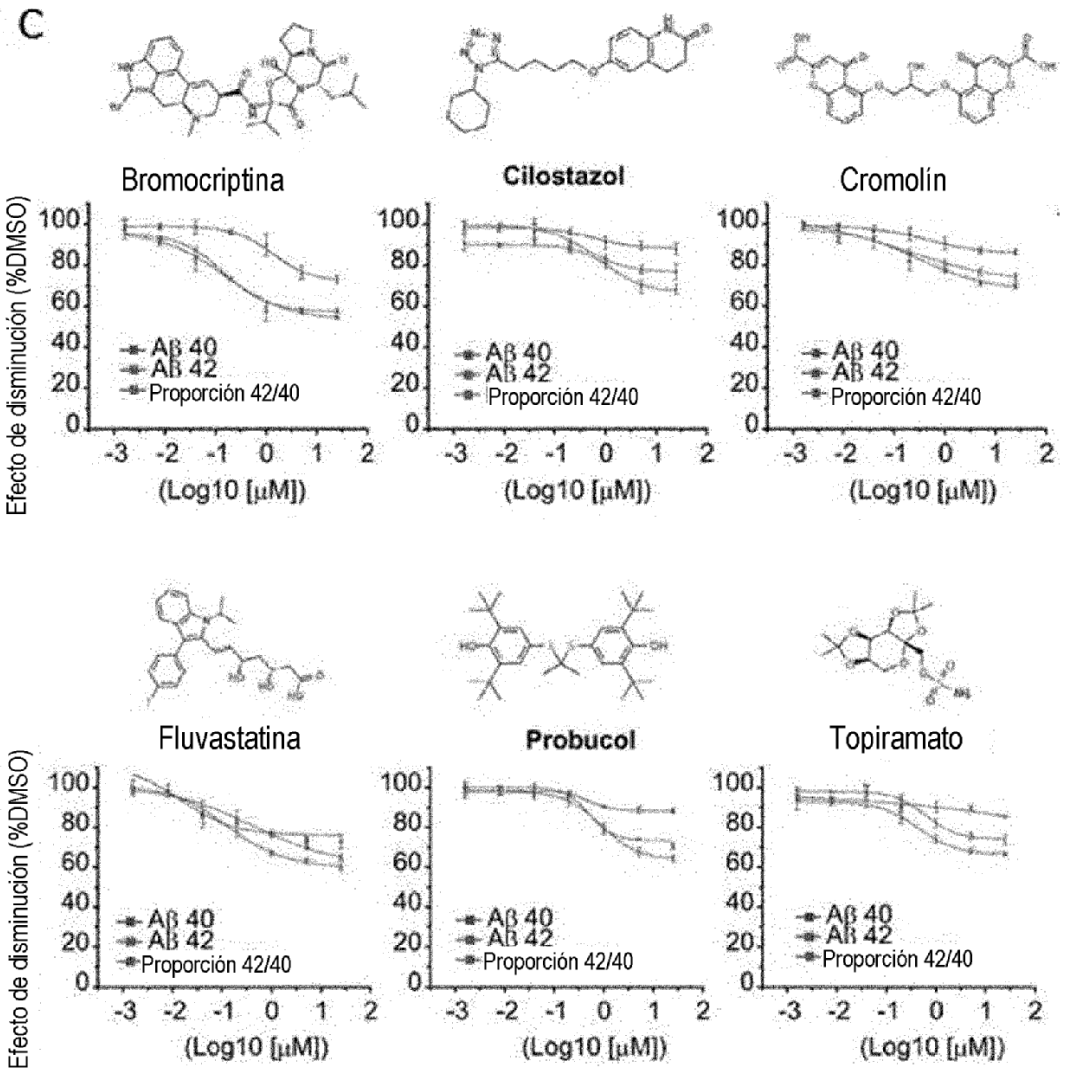

C
Bromocriptina
Cilostazol
Cromolín
Fluvastatina
Probucol
Topiramato
Efecto de disminución (%DMSO)
Aβ 40
Aβ 42
Proporción 42/40
(Log10 [μM])

Fig. 3-1

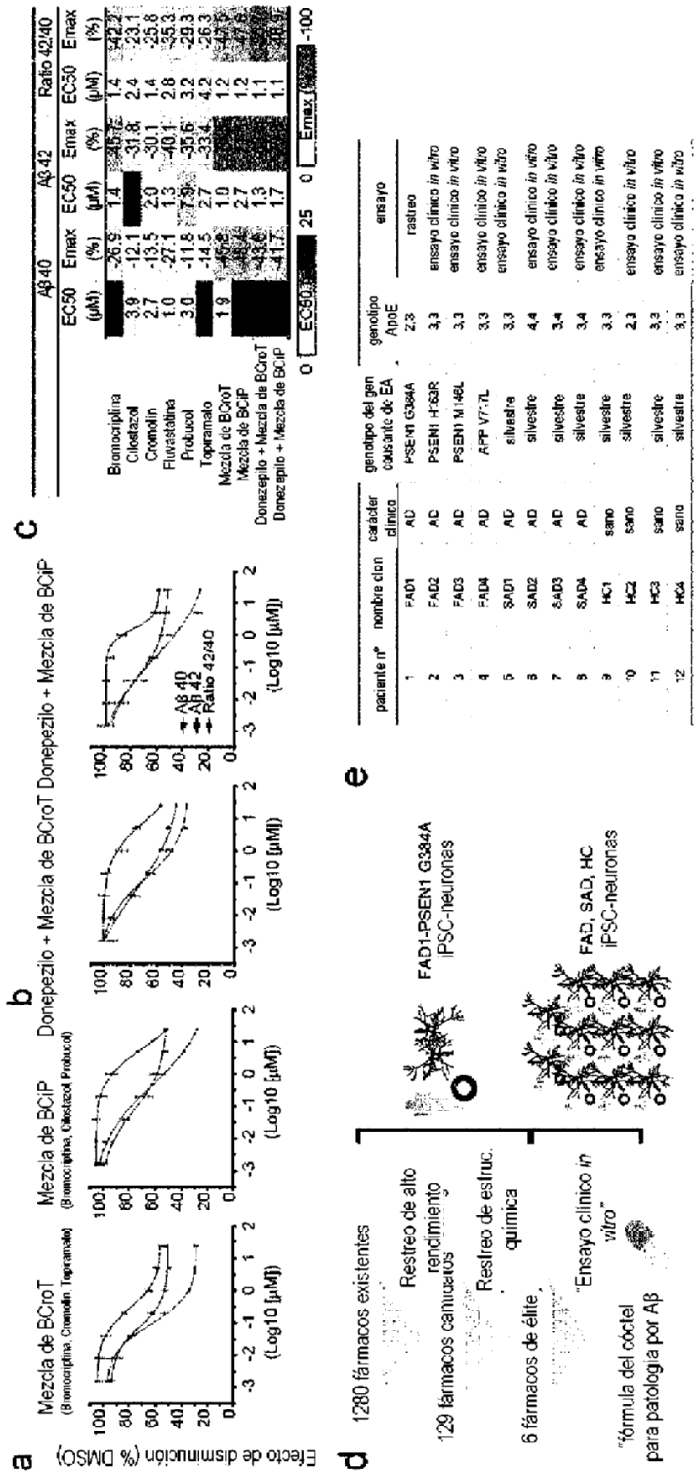

a
Mezcla de BCroT
(Bromocriptina, Cromolin, Topiramato)
Mezcla de BCiP
(Bromocriptina, Cilostazol, Probucol)
Efecto de disminución (% DMSO)
(Log10 [µM])
b
Donepezilo + Mezcla de BCroT
Donepezilo + Mezcla de BCiP
Aβ 40
Aβ 42
Ratio 42/40
c
Aβ40
Aβ42
Ratio 42/40
EC50 (µM)
Emax (%)
Bromocriptina
Cilostazol
Cromolin
Fluvastatina
Probucol
Topiramato
Mezcla de BCroT
Mezcla de BCiP
Donepezilo + Mezcla de BCroT
Donepezilo + Mezcla de BCiP
EC50
Emax (%)
d
1280 fármacos existentes
Restreo de alto rendimiento
129 fármacos candidatos
Restreo de estruc. química
6 fármacos de élite
"fórmula del cóctel para patología por Aβ
"Ensayo clínico in vitro"
FAD1-PSEN1 G384A iPSC-neuronas
FAD, SAD, HC iPSC-neuronas
e
paciente nº
nombre clon
carácter clínico
genotipo del gen causante de EA
genotipo ApoE
ensayo
rastreo
FAD1
FAD2
FAD3
FAD4
SAD1
SAD2
SAD3
SAD4
HC1
HC2
HC3
HC4
AD
sano
PSEN1 G384A
PSEN1 H163R
PSEN1 M146L
APP V717L
silvestre
ensayo clínico in vitro

Fig. 3-2

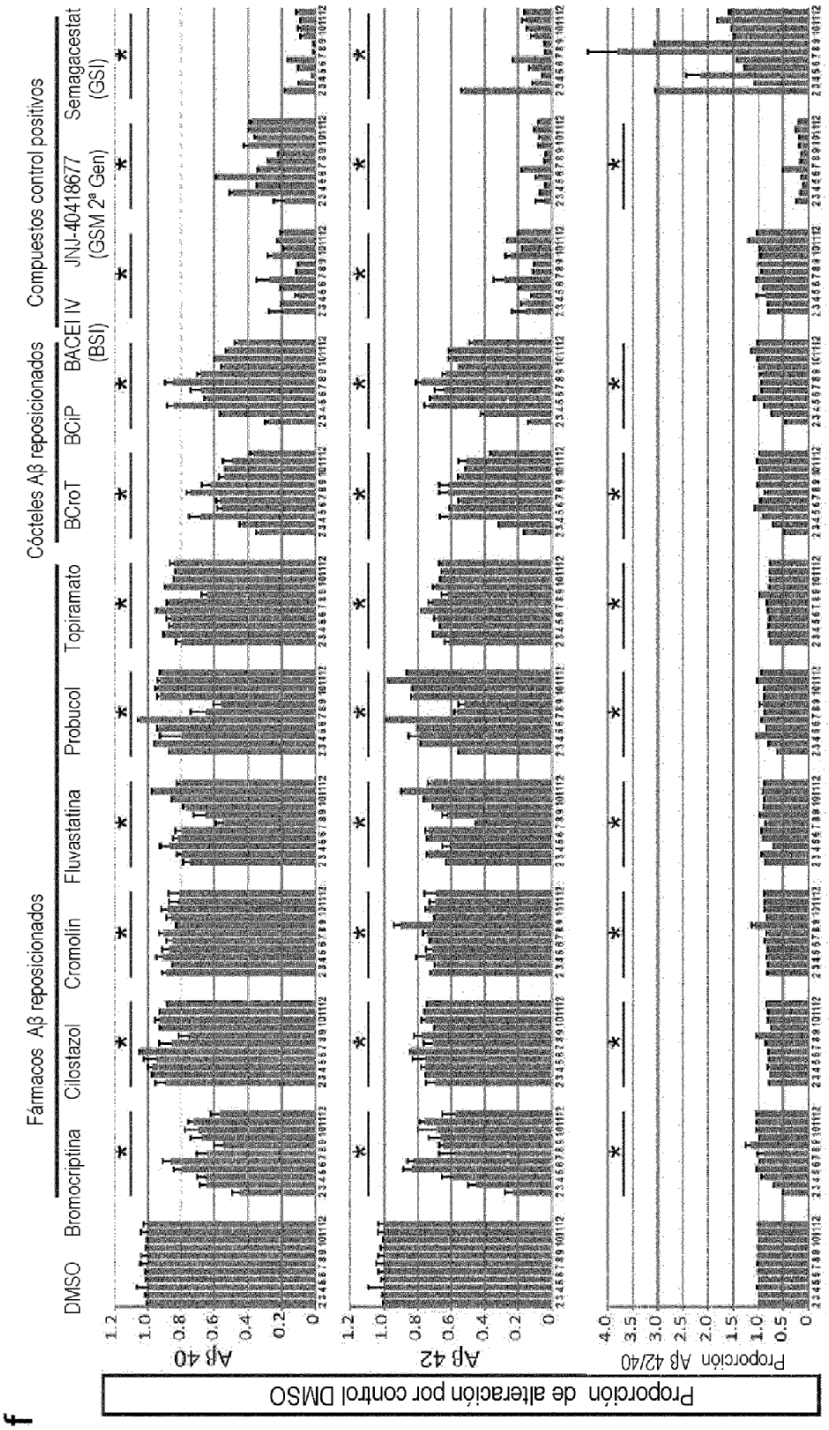

f
Proporción de alteración por control DMSO
Aβ 40
Aβ 42
Proporción Aβ 42/40
Fármacos Aβ reposicionados
Cócteles Aβ reposicionados
Compuestos control positivos
DMSO
Bromocriptina
Cilostazol
Cromolin
Fluvastatina
Probucol
Topiramato
BCroT
BCiP
BACEI IV (BSI)
JNJ-40418677 (GSM 2ª Gen)
Semagacestat (GSI)

Fig. 3-3

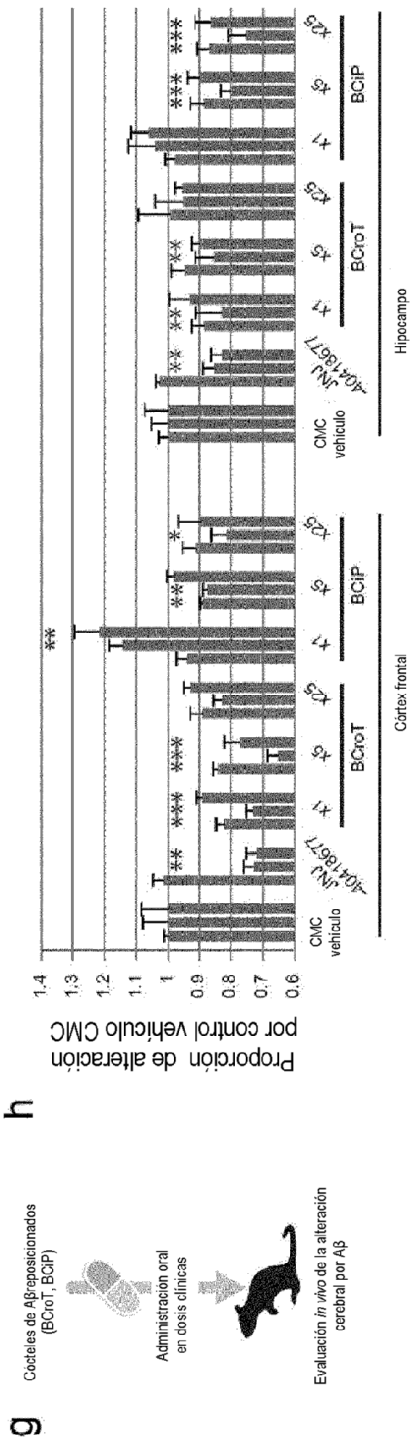

g
Cocteles de Aβ preposicionados (BCroT, BCIP)
Administración oral en dosis clínicas
Evaluación in vivo de la alteración cerebral por Aβ
h
Proporción de alteración por control vehículo CMC
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
CMC vehículo
JNJ-40418677
BCroT
BCIP
x1
x5
x25
Córtex frontal
Hipocampo

Fig. 4

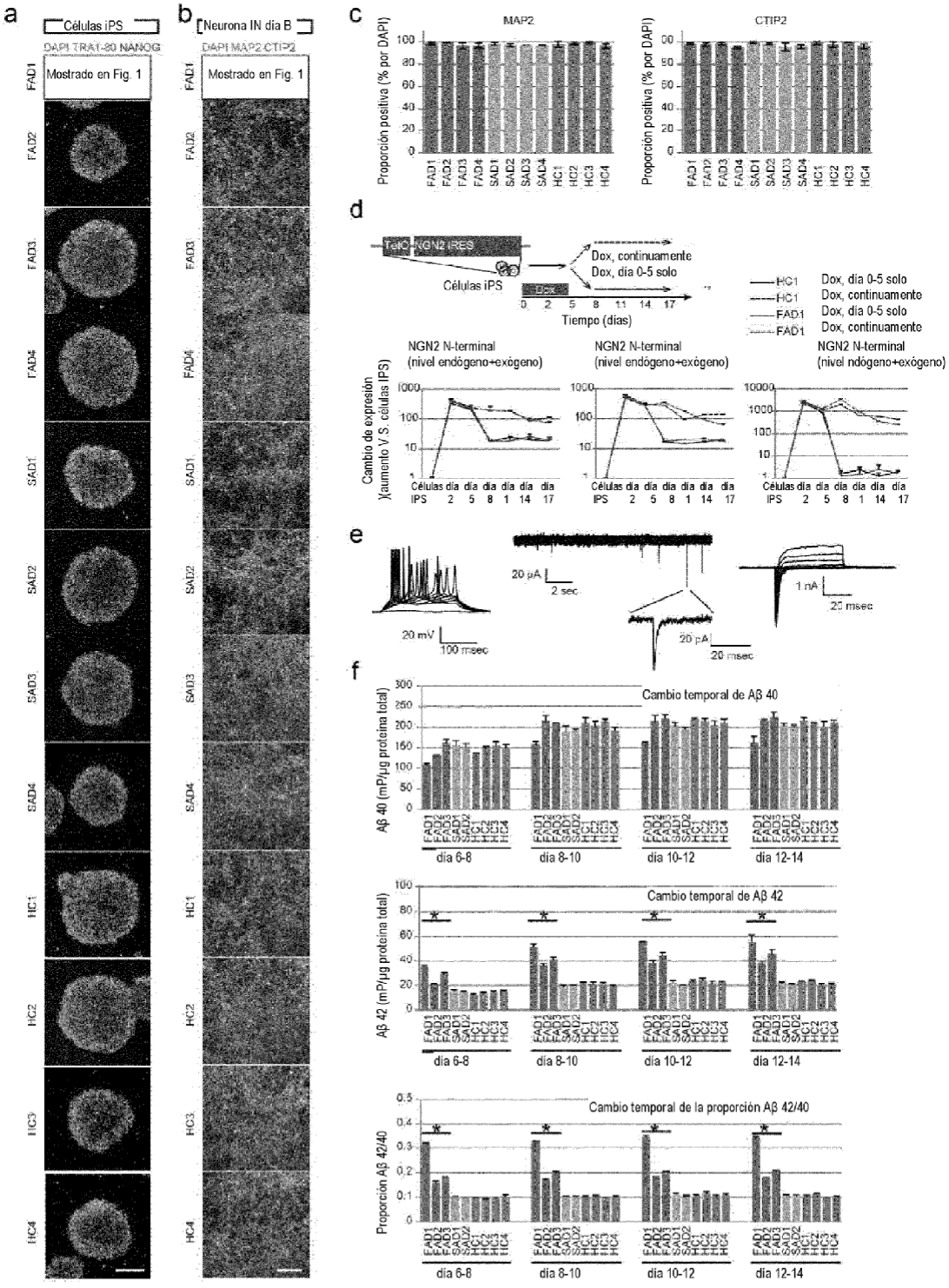

a
Células iPS
DAPI TRA1-60 NANOG
Mostrado en Fig. 1
b
Neurona IN día B
DAPI MAP2 CTIP2
Mostrado en Fig. 1
FAD1
FAD2
FAD3
FAD4
SAD1
SAD2
SAD3
SAD4
HC1
HC2
HC3
HC4
c
MAP2
CTIP2
Proporción positiva (% por DAPI)
d
TetO NGN2 IRES
Células iPS
Dox, continuamente
Dox, día 0-5 solo
Dox
Tiempo (días)
HC1 Dox, día 0-5 solo
HC1 Dox, continuamente
FAD1 Dox, día 0-5 solo
FAD1 Dox, continuamente
NGN2 N-terminal (nivel endógeno+exógeno)
NGN2 N-terminal (nivel endógeno+exógeno)
NGN2 N-terminal (nivel ndógeno+exógeno)
Cambio de expresión (aumento V.S. células IPS)
Células IPS
día 2
día 5
día 8
día 11
día 14
día 17
e
20 mV
100 msec
20 pA
2 sec
20 pA
20 msec
1 nA
20 msec
f
Cambio temporal de Aβ 40
Aβ 40 (mP/μg proteina total)
Cambio temporal de Aβ 42
Aβ 42 (mP/μg proteina total)
Cambio temporal de la proporción Aβ 42/40
Proporción Aβ 42/40
día 6-8
día 8-10
día 10-12
día 12-14

Fig. 5

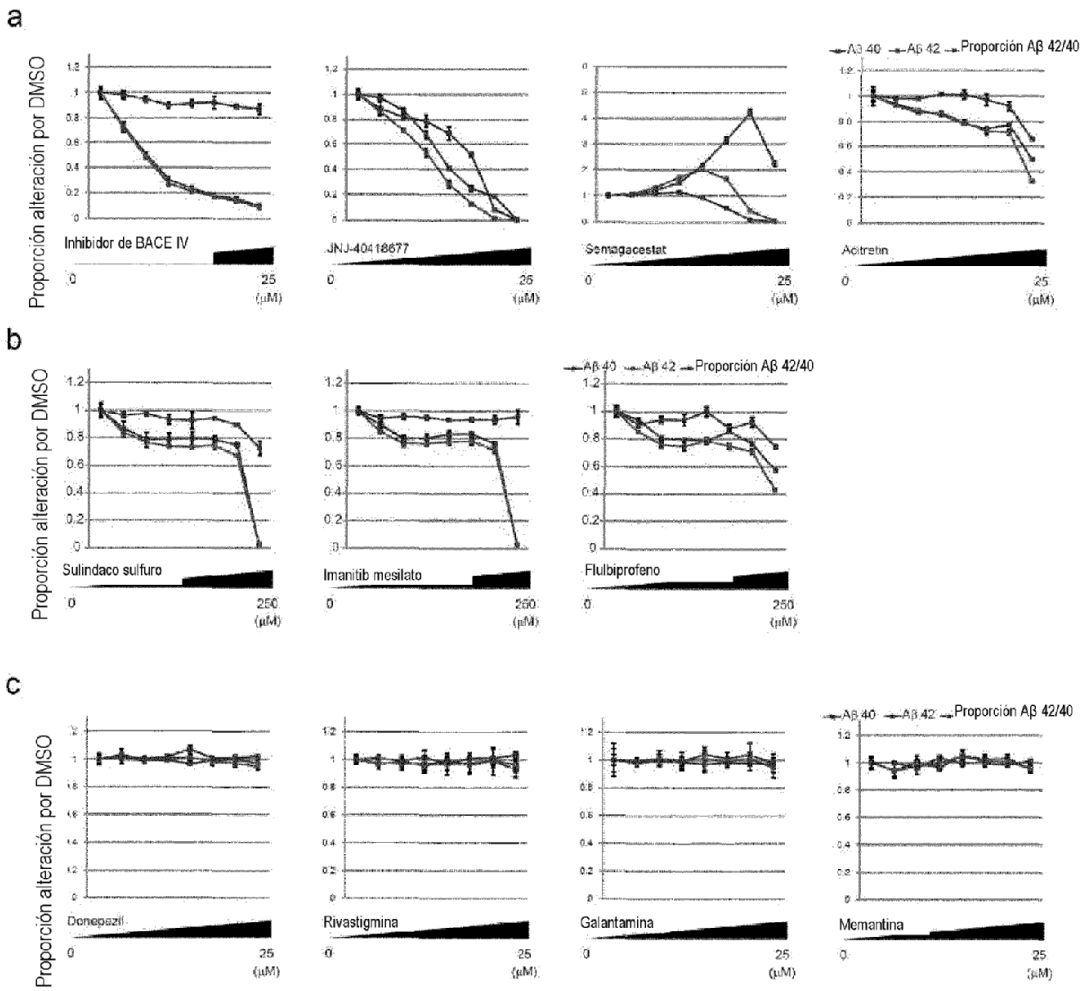

a
Proporción alteración por DMSO
Aβ 40
Aβ 42
Proporción Aβ 42/40
Inhibidor de BACE IV
JNJ-40418677
Semagacestat
Acitretin
0
25
(μM)
b
Sulindaco sulfuro
Imanitib mesilato
Flulbiprofeno
250
c
Donepezil
Rivastigmina
Galantamina
Memantina

Fig. 6

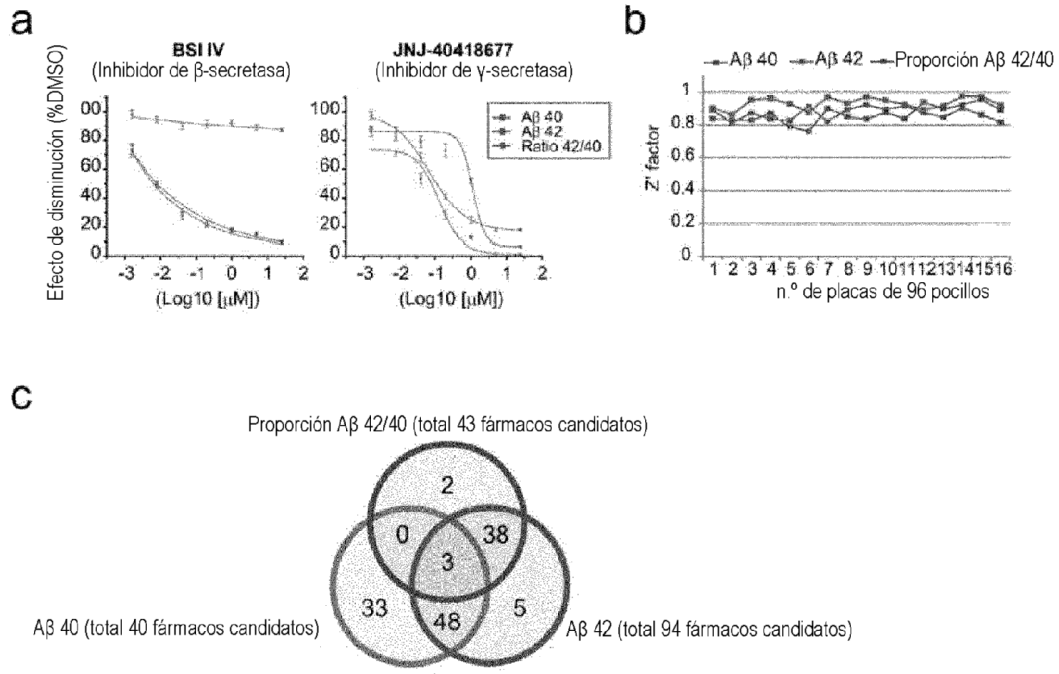

a
BSI IV
(Inhibidor de β-secretasa)
JNJ-40418677
(Inhibidor de γ-secretasa)
Efecto de disminución (%DMSO)
Aβ 40
Aβ 42
Ratio 42/40
(Log10 [μM])
(Log10 [μM])
b
Aβ 40
Aβ 42
Proporción Aβ 42/40
Z' factor
n.º de placas de 96 pocillos
c
Proporción Aβ 42/40 (total 43 fármacos candidatos)
Aβ 40 (total 40 fármacos candidatos)
Aβ 42 (total 94 fármacos candidatos)
2
0
38
3
33
48
5

Fig. 7

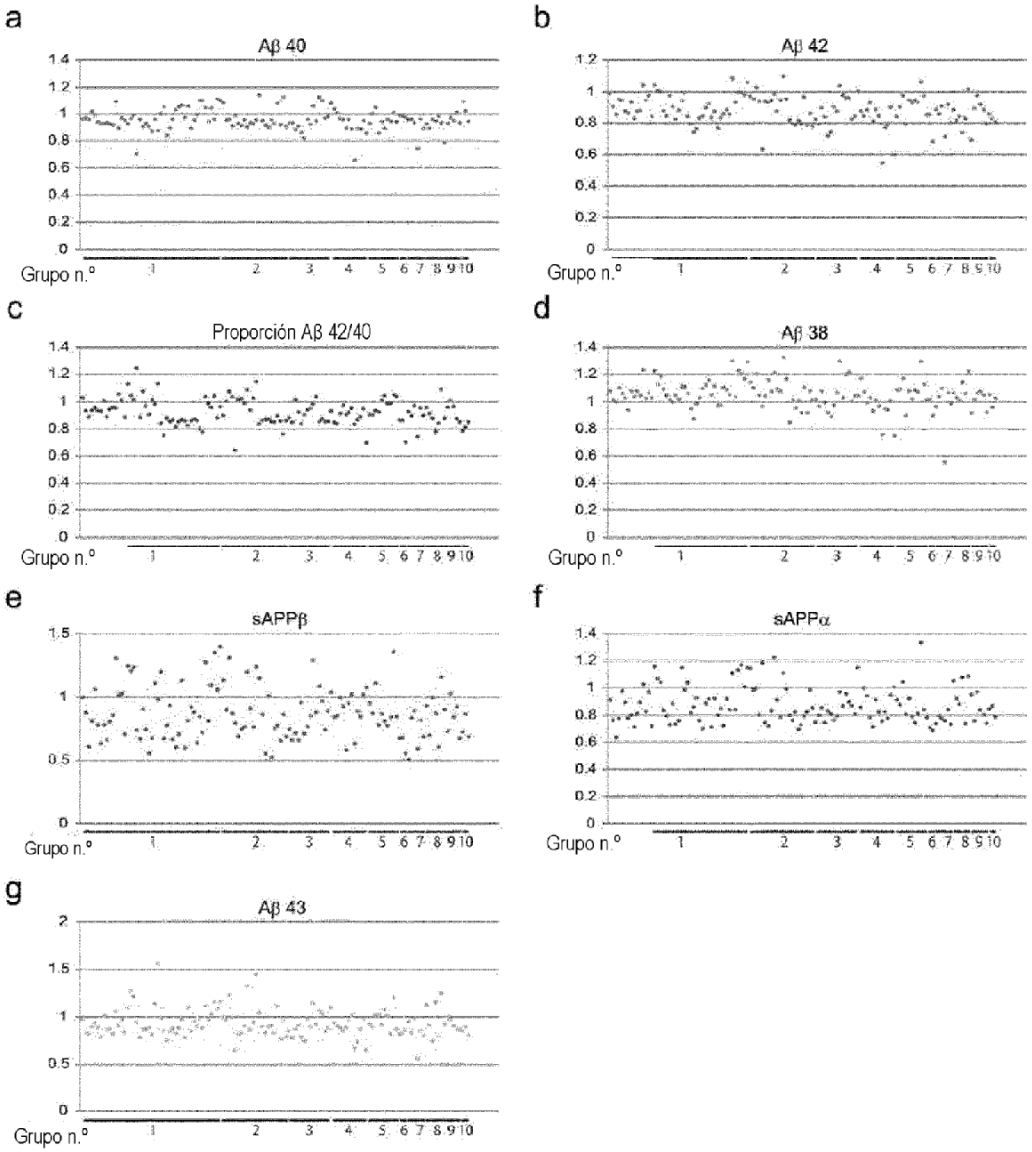

a
Aβ 40
Grupo n.º
b
Aβ 42
Grupo n.º
c
Proporción Aβ 42/40
Grupo n.º
d
Aβ 38
Grupo n.º
e
sAPPβ
Grupo n.º
f
sAPPα
Grupo n.º
g
Aβ 43
Grupo n.º

Fig. 8

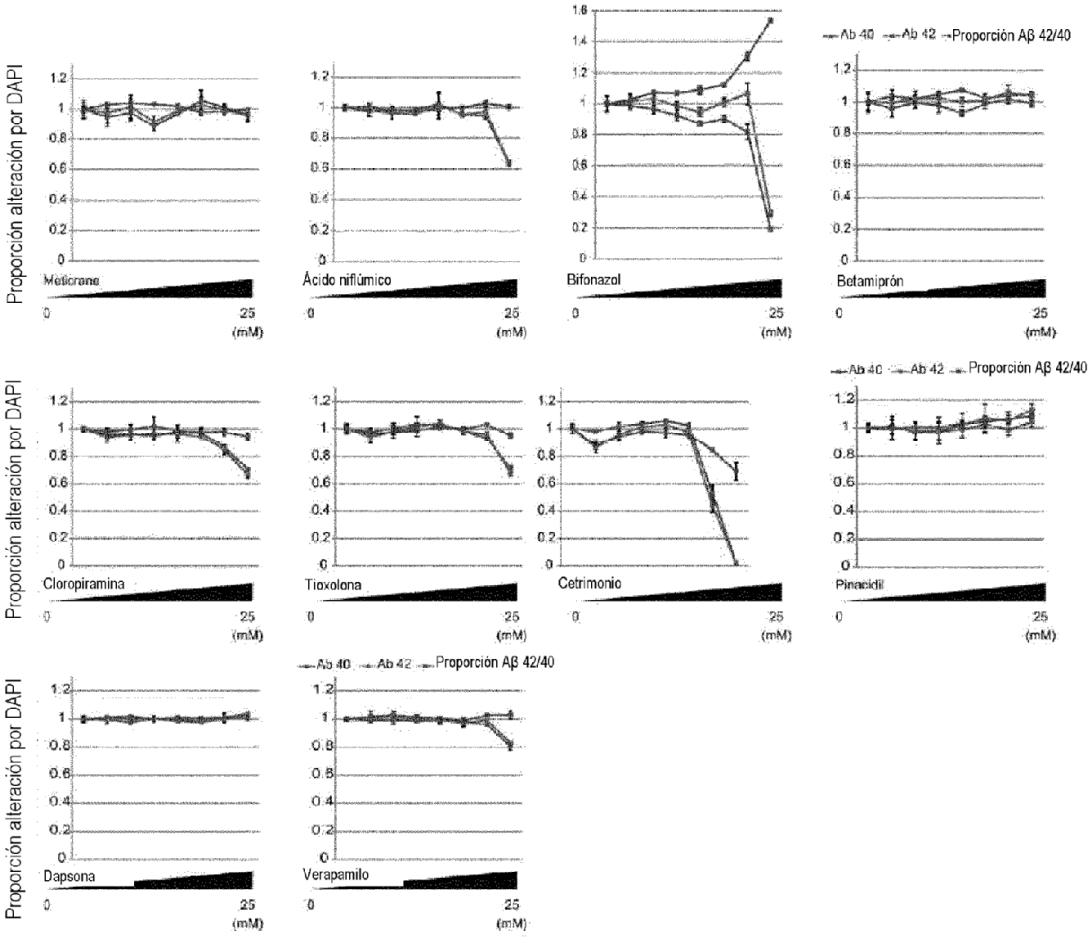

Ab 40
Ab 42
Proporción Aβ 42/40
Proporción alteración por DAPI
Meticrane
Ácido niflúmico
Bifonazol
Betamiprón
Cloropiramina
Tioxolona
Cetrimonio
Pinacidil
Dapsona
Verapamilo
0
25
(mM)

Fig. 9

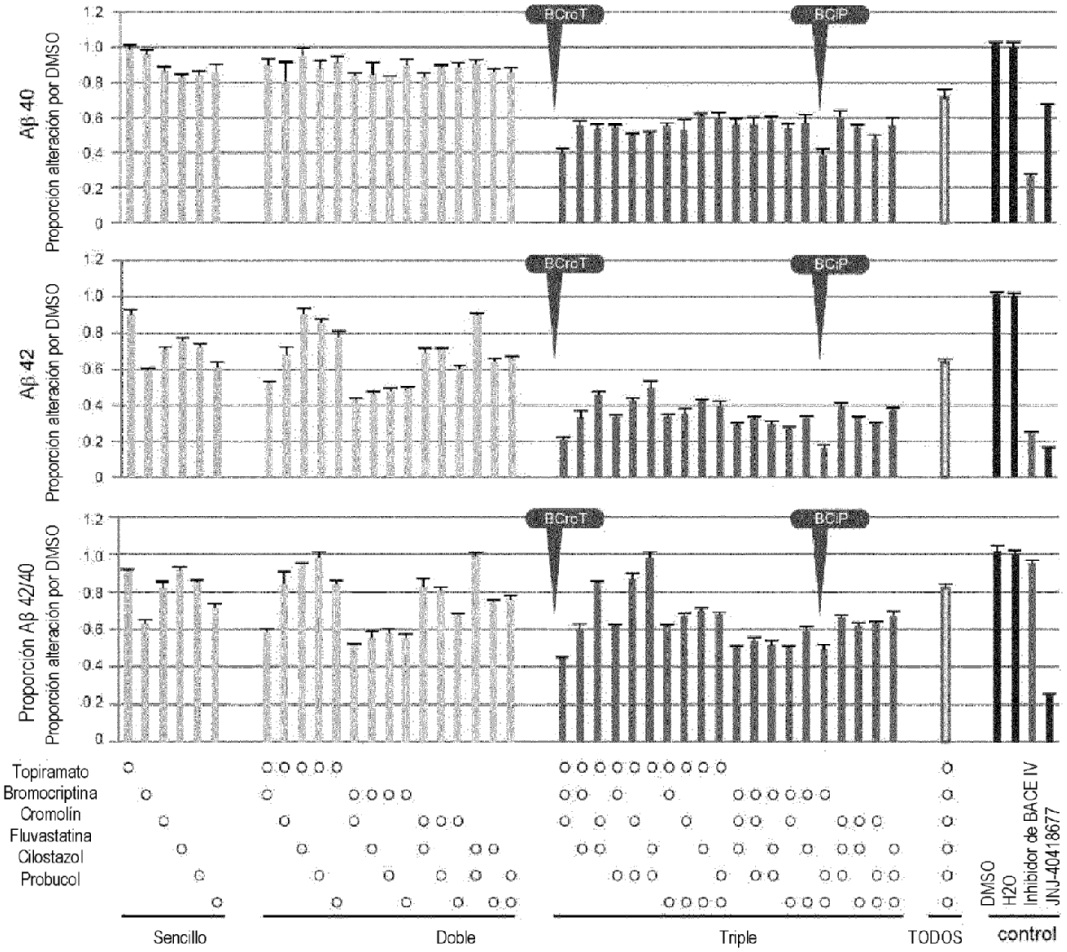

Aβ 40
Proporción alteración por DMSO
Aβ 42
Proporción alteración por DMSO
Proporción Aβ 42/40
Proporción alteración por DMSO
BCrcT
BCiP
Topiramato
Bromocriptina
Cromolín
Fluvastatina
Cilostazol
Probucol
Sencillo
Doble
Triple
TODOS
DMSO
H2O
Inhibidor de BACE IV
JNJ-40418677
control

Fig. 10

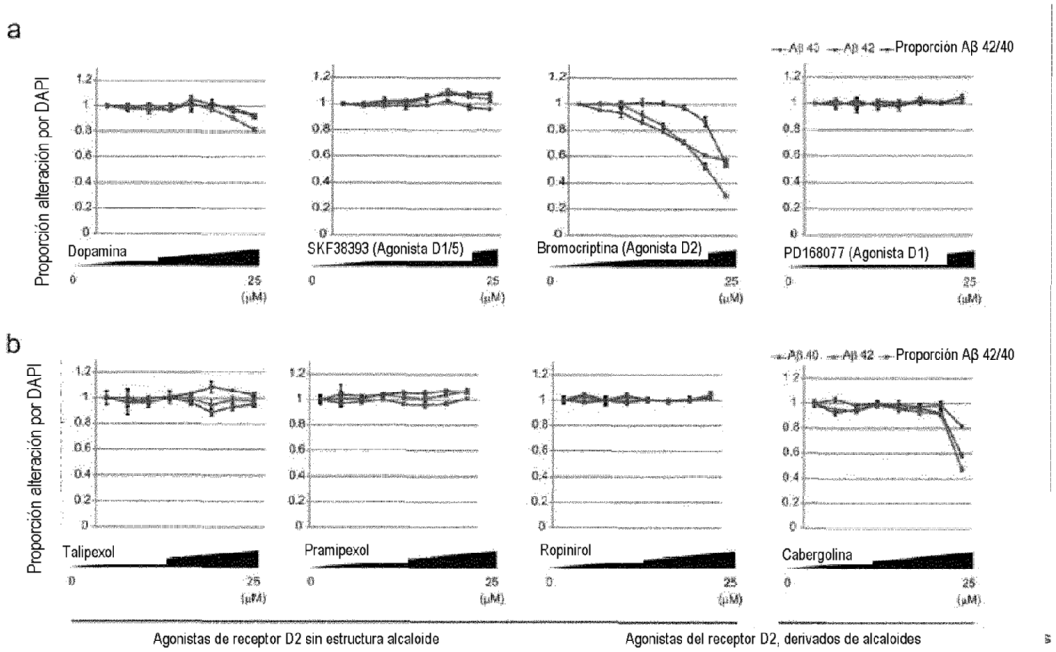
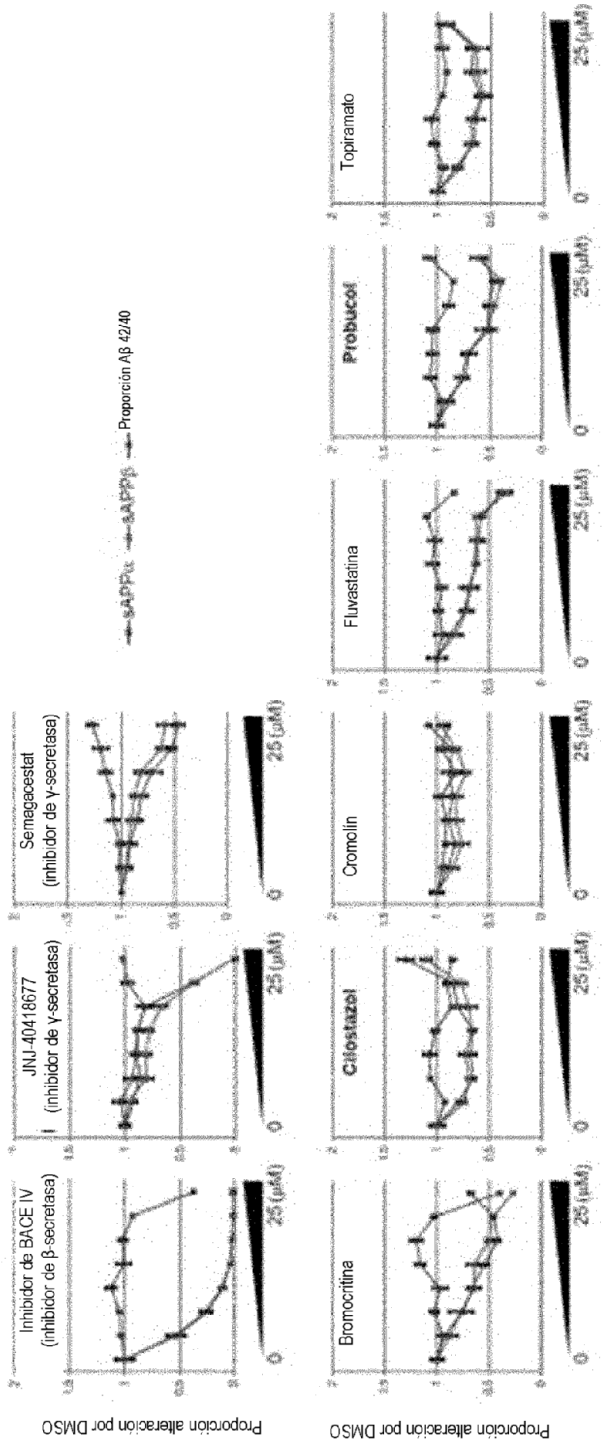

a
Aβ 40
Aβ 42
Proporción Aβ 42/40
Proporción alteración por DAPI
Dopamina
SKF38393 (Agonista D1/5)
Bromocriptina (Agonista D2)
PD168077 (Agonista D1)
b
Talipexol
Pramipexol
Ropinirol
Cabergolina
Agonistas de receptor D2 sin estructura alcaloide
Agonistas del receptor D2, derivados de alcaloides

Fig. 11


sAPPα
sAPPβ
Proporción Aβ 42/40
Inhibidor de BACE IV
(inhibidor de β-secretasa)
JNJ-40418677
(inhibidor de γ-secretasa)
Semagacestat
(inhibidor de γ-secretasa)
Bromocriptina
Cilostazol
Cromolín
Fluvastatina
Probucol
Topiramato
0
25 (μM)
Proporción alterada por DMSO