

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
19 de octubre de 2017 (19.10.2017) **WIPO | PCT**

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2017/178685 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/606 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2017/070232

(22) Fecha de presentación internacional:

12 de abril de 2017 (12.04.2017)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201630475, 15 de abril de 2016 (15.04.2016) ES

(71) Solicitante: **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD**
[ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla
(ES).

(72) Inventor: **ESCAMILLA SEVILLA, Francisco;**
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, Avda. de la
Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **ARIAS SANZ, Juan;** ABG PATENTES,
S.L., Avda. de Burgos, 16D, Edificio EUROMOR, E-
28036 Madrid (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,*
para toda clase de protección nacional admisible): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,
KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,*
para toda clase de protección regional admisible):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))

(54) Title: TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Título : TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

(57) Abstract: The invention relates to the use of a composition comprising an aminosalicylate in the production of a drug for the relief, improvement, prevention and/or treatment of diseases or disorders related to an aggregating protein, specifically Parkinson's disease.

(57) Resumen: Uso de una composición que comprende un aminosalicilato en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante, y concretamente de la enfermedad de Parkinson.



WO 2017/178685 A1

Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y la farmacia, y se refiere al uso de aminosalicilatos en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante, y específicamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, más específicamente aquellas enfermedades relacionadas con sinucleinopatías con cuerpos de Lewy de inicio entérico, y aún más específicamente la enfermedad de Parkinson. Preferiblemente, los aminosalicilatos usados son: 5-ASA (ácido 5 salicílico), en su combinación con sulfapiridina o sulfasalazina, mesalazina, olsalazina y balsalazina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es actualmente concebida como un proceso multisistémico con afectación precoz del sistema nervioso autónomo periférico y posterior propagación hasta el sistema nervioso central (Goedert *et al.*, 2012. *Nature Publishing Group*; 9:13–24.1,2; Braak *et al.*, 2003. *NBA*; 24: 197–211). Tras la descripción de depósitos de agregados de alfasinucleína conformando neuritas o cuerpos de Lewy en plexos mientéricos y submucosos gástricos (Braak *et al.*, 2003. *J Neural Transm.*; 110: 517–36), distintos estudios clínicos (Cersosimo *et al.*, 2013. *J. Neurol*; 260: 1332–8; Abbott *et al.*, 2001. *Neurology*; 57: 456–62) y experimentales (Pan-Montojo *et al.* 2010. *PLoS ONE*; 5: e8762; Pan-Montojo *et al.* 2012. *Sci. Rep.* 2. DOI:10.1038/srep00898; Kelly *et al.*, 2013. *Movement Disorders*; 29: 999–1009; Holmqvist *et al.*, 2014. *Acta Neuropathol* 128: 805–20) consideran el sistema nervioso entérico clave en la etiopatogenia de la EP. La hipótesis de Braak conocida como “dual hit” se ha visto refrendada por trabajos en los que se comprueba cómo los agregados de alfasinucleína se propagan mediante un mecanismo de migración transináptica y axonal centripeta desde neuronas del aparato digestivo hasta estructuras del tronco encefálico como el núcleo dorsal del vago (estadio 2 de Braak; Pan-Montojo *et al.* 2010. *PLoS ONE*; 5: e8762; Pan-Montojo *et al.* 2012. *Sci. Rep.* 2. DOI:10.1038/srep00898; Kelly *et al.*, 2013. *Mov. Disord.*; 29: 999–1009; Holmqvist *et al.*, 2014. *Acta Neuropathol* 128: 805–20).

Numerosos síntomas digestivos, especialmente estreñimiento, aparecen muchos años antes del desarrollo de la EP (fase prodrómica o premotora de la enfermedad; Cersosimo *et al.*, 2013. *J. Neurol*; 260: 1332–8; Pont-Sunyer *et al.* 2015. The ONSET PDStudy. *Mov Disord*; 30 (2): 229–37.) por otro lado, estudios recientes encuentran depósitos de agregados de alfasinucleína a nivel intestinal (Hilton *et al.*, 2013. *Acta Neuropathol.* 127: 235–41) o en plexos abdómino-pélvicos (Mínguez-Castellanos *et al.*, 2007. *Neurology*; 68: 2012–8) años antes del comienzo de la sintomatología motora o como expresión de una condición de cuerpos de Lewy incidentales. No obstante, tales depósitos podrían encontrarse en el aparato digestivo en un porcentaje elevado de la población general a determinadas edades (Visanji *et al.*, 2015. *Neurology*; 84: 609–16), en todas sus capas y especialmente en estructuras como el apéndice vermiforme (Gray *et al.*, 2013. *Mov. Disord.*; 29: 991–8). Determinados autores encuentran un gradiente creciente caudo-craneal en la distribución de los depósitos de alfa-sinucleína fosforilada en el aparato digestivo de pacientes con EP (Beach *et al.*, 2010. *Acta Neuropathol*; 119: 689–702; Pouclet *et al.*, 2012. *Neurogastroenterol Motil* 24: e202–5) y cuerpos de Lewy incidentales (Pouclet *et al.*, 2012. *Neurogastroenterol Motil* 24: e202–5), sin que quede clara si dicha distribución está relacionada con una axonopatía distal o con una hipotética pérdida neuronal entérica, de momento controvertida.

Con respecto al agente etiológico se ha considerado la posibilidad de que esté relacionado con la flora intestinal y determinadas bacterias cuyas toxinas generarían un aumento de permeabilidad intestinal con translocación bacteriana e inflamación, además de acumulo de alfa-sinucleína a nivel entérico, como recientemente se ha publicado (Kelly *et al.*, 2013. *Mov Disord*; 29: 999–1009; Forsyth *et al.* 2011. *PLoS ONE*; 6: e28032–10). De hecho, un trabajo reciente relaciona determinados tipos de flora intestinal con la EP y su fenotipo (Scheperjans *et al.* 2015. *Mov Disord*; 30: 350–8), e incluso se ha planteado que un tipo de flora “anti-inflamatoria” sea la “responsable” del papel protector del tabaco y del café en la EP (Derkinderen *et al.* 2014. *Mov Disord*; 29: 976–9).

Además de lo referido, son numerosas las cuestiones todavía por aclarar sobre lo que ocurre a nivel entérico en fases precoces de las sinucleinopatías con cuerpos de Lewy: tipo y grado de inflamación (Forsyth *et al.* 2011. *PLoS ONE*; 6: e28032–10; Devos *et al.*, 2013. *Neurobiology of Disease*; 50: 42–8), papel de las células gliales (Clairembault *et al.*, 2015 *Mov Disord*; 30: 494–8), si existe o no pérdida neuronal (Pouclet *et al.*, 2012. *Neurogastroenterol Motil* 24: e202–5; Annerino *et al.*, 2012. *Acta*

Neuropathol; 124: 665–80), qué neuronas son más vulnerables, si a determinadas edades los acúmulos de alfa-sinucleína entérica está presente en casi toda la población (Visanji *et al.*, 2015. *Neurology*; 84: 609–16; Gray *et al.*, 2013. *Mov. Disord.* 29: 991–8), por qué en algunos sujetos no se propaga hasta sistema nervioso central o
5 cuáles son los mecanismos de compensación o inhibición de tal propagación.

Recientemente se ha encontrado una relación genética y entre la EP y la enfermedad de Crohn (EC) (Nalls *et al.* 2014. *Hum. Mol. Genet.*; 23: 831–41; Bialecka *et al.*, 2007. *Neurosci. Res.*; 57: 473–6), y resulta llamativo el hecho de que, al igual que en la EP, el tabaco actúa como factor protector en la colitis ulcerosa (CU), aunque puede
10 agravar la EC, circunstancia la primera que también ha sido relacionada con el tipo de flora intestinal. De un modo más sólido que en la EP, en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se encuentran múltiples evidencias del papel de determinadas bacterias y sobre cómo actúan como desencadenantes de la respuesta inflamatoria intestinal en sujetos predispuestos, en los que fracasan los mecanismos
15 de inhibición de dicha inflamación y por tanto, el fenómeno de “tolerancia” propio de un intestino sano (Dalal *et al.*, 2014. *J. Clin. Invest.* 124: 4190–6; West *et al.*, 2015. *J Allergy Clin Immunol*; 135: 3–13–quiz14; Sheehan *et al.*, 2015. *J. Gastroenterol.* 1–13; Ananthakrishnan *et al.*, 2015. *Dig. Dis. Sci.* 60: 290–8).

En resumen, el proceso neuropatológico que culmina con la EP comienza en gran
20 medida en el sistema nervioso entérico según la hipótesis “dual hit”. La inflamación intestinal y/o cambios en la flora bacteriana podrían modificar el riesgo de agregación y/o propagación de alfasinucleína.

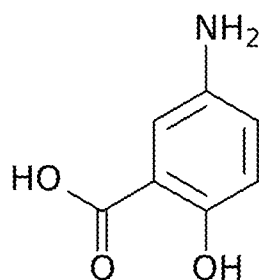
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de una composición que
25 comprende o consiste en al menos un aminosalicilato como principio activo, de ahora en adelante composición de la invención, en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante. Alternativamente se refiere a una composición que
30 comprende o consiste en al menos un aminosalicilato como principio activo, de ahora en adelante composición de la invención, para su uso en el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el aminosalicilato se selecciona de la lista que consiste en: mesalazina (5-aminosalicilato), sulfasalazina, olsalazina, balsalazida, ipsalazida y bensalazida o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

Más preferiblemente, el uso de la composición de la invención es preventivo, es decir, la administración se realiza antes del diagnóstico de la enfermedad, o en los primeros estadios.

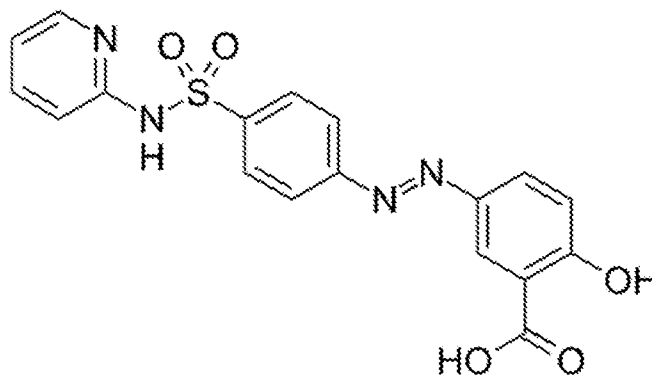
En otra realización preferida de este aspecto, el aminosalicilato es el 5-ASA, de fórmula (I):



Fórmula (I)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto, el aminosalicilato es la sulfasalazina, de fórmula (II):



Fórmula (II)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición de la invención además comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición comprende un adyuvante.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende otro principio activo.

- 10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante se selecciona de la lista que consiste en α -sinucleína, huntingtina, péptido beta-amiloide, TDP-43, FUS, tau, Prion Protein, Fibronectin y SOD1, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante es la α -sinucleína, preferiblemente la α -sinucleína fosforilada intestinal.

- 15 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o trastorno relacionado con la α -sinucleína o α -sinucleinopatía se selecciona de la lista que consiste en: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, la variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistema, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, demencia
20 frontotemporal, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Huntington, Diabetes tipo II, la enfermedad de priones, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, esclerosis múltiple, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru, el insomnio familiar fatal, amiloidosis cerebrovascular, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, neurodegeneración debida a agregación de proteínas relacionado con la edad,
25 síndromes psiquiátricos, esquizofrenia y/o trastornos similares a la esquizofrenia, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Parkinson o cualquier sinucleinopatía con cuerpos de Lewy.

- 30 Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- a) un compuesto según se describe en el primer aspecto de la invención,
- b) un compuesto que se selecciona de entre: antibióticos, prebióticos, probióticos, fármacos neuroprotectores, IMAO-B, agentes antiapoptóticos, antagonistas de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA),
5 bloqueantes de la liberación de glutamato, coenzima Q10, vitamina E, antioxidantes, antiinflamatorios, minociclina, inhibidores de la Cox-2 y/o agonistas dopaminérgicos, o cualquiera de sus combinaciones.

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere al uso de la preparación combinada de la invención en la elaboración de un medicamento.

- 10 Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere al uso de la preparación combinada de la invención en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante, preferiblemente la enfermedad de Parkinson.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante es
15 la α -sinucleína fosforilada intestinal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Prevalencia por grupos de edad del tratamiento con aminosalicilato en pacientes ≥ 50 años (dispensación en programa Receta XXI en diciembre de 2014).

- Figura 2.** Prevalencia por grupos de edad del tratamiento con antiparkinsonianos en
20 pacientes ≥ 50 años (dispensación en programa Receta XXI en diciembre de 2014).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Existe una aparente baja asociación entre EP y EII, a pesar de la importante prevalencia de ambos procesos. Por tanto, la EII y/o el tratamiento de la EII podría actuar como factor de protección reduciendo la incidencia de EP al evitar la
25 propagación de la alfa-sinucleína entérica consecuencia de la modificación de una flora intestinal predisponente o de un determinado estado proinflamatorio o anti-inflamatorio intestinal. En los ejemplos de la presente invención se muestra como los autores han obtenido una serie de resultados a partir de los datos clínicos de 2.020.868 individuos, que muestran el efecto de los aminosalicilatos, y más
30 específicamente de la mesalazina y sulfasalazina, sobre el riesgo de presentar una

EP. De dicho análisis se deriva que tales fármacos ejercen una acción sobre la agregación y propagación de la α -sinucleína, clave en la etiopatogenia de la EP.

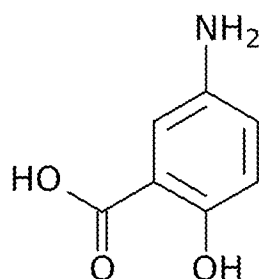
USO MÉDICO DE LA INVENCION

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de una composición, de
5 ahora en adelante composición de la invención, que comprende o consiste en al menos un aminosalicilato como principio activo en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante.

En una realización preferida de este aspecto, la composición de la invención
10 comprende únicamente como principio activo un aminosalicilato, aunque adicionalmente pueda comprender al menos un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y/o al menos un adyuvante.

En esta memoria se entiende por “aminosalicilato” a los derivados del ácido acetilsalicílico. Comúnmente son utilizados como antiinflamatorios, y más
15 específicamente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los más conocidos se encuentran la mesalazina, conocida también como 5-aminosalicilato o 5-ASA, la sulfasalazina, la olsalazina, balsalazida, ipsalazida y bensalazida.

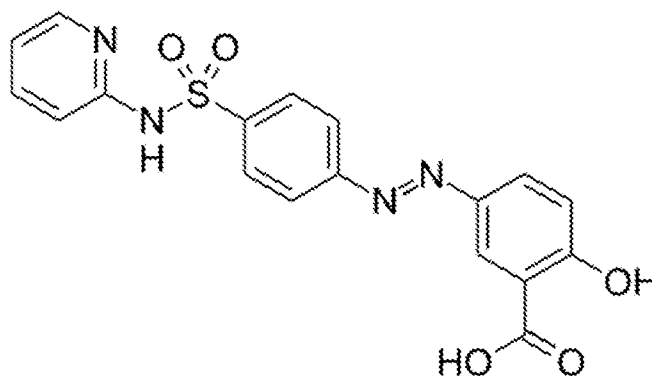
La “mesalazina es el ácido 5 aminosalicílico o Ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico”, motivo por el cual se le conoce también con el anagrama de 5-ASA, y tiene fórmula (I):



20

Fórmula (I)

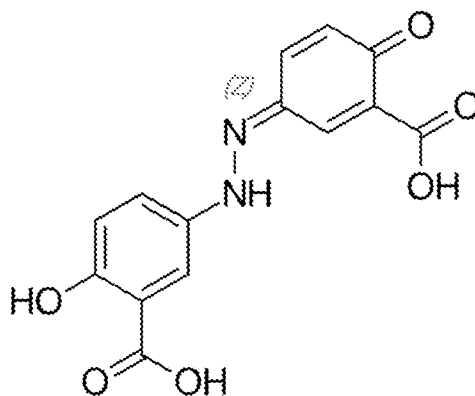
La mesalazina es uno de los dos componentes de otro aminosalicilato: la sulfasalazina. La “sulfasalazina o Ácido 2-hidroxi-5-[(E)-2-{4-[(piridin-2-il)sulfamoi]fenil}diazen-1-il]benzoico” está compuesta de mesalazina y sulfapiridina, y
25 tiene fórmula (II):



Fórmula (II)

La sulfasalazina pertenece al grupo de las sulfonamidas, al contener azufre, y es un derivado de la mesalazina (*ácido 5-aminosalicílico*, 5-ASA). Se utiliza principalmente
 5 como agente antiinflamatorio en el tratamiento de la EII y de la artritis reumatoide, gracias a su efecto inmunomodulador sobre el sistema inmunitario.

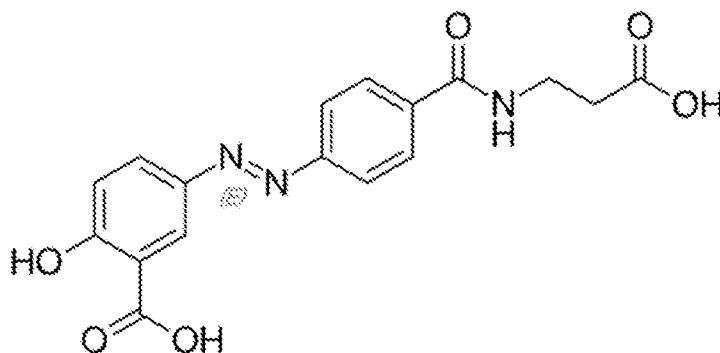
La “osalazina o ácido 5-[(2Z)-2-(3-carboxi-4-oxocicloesa-2,5-dien-1-iliden)idrazino]-2-hidroxibenzoico” es otro aminosalicilato de fórmula (III):



10

Fórmula (III)

La “balsalazida, E)-5-([4-(2-carboxietilcarbamoyl)fenil]diacenil)-2-ácido hidroxibenzoico o 4-aminobenzoilalanina” es un fármaco antiinflamatorio utilizado en la EII de fórmula (IV):

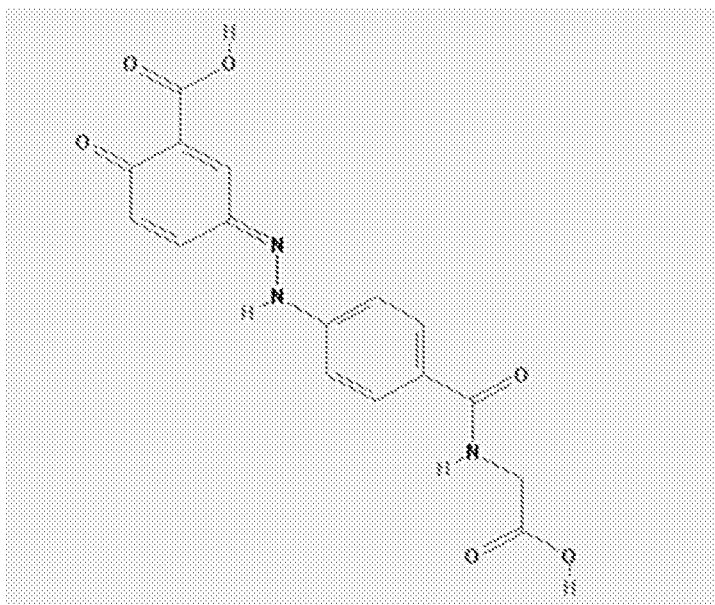


Fórmula (IV)

La balsalazida se administra generalmente como la sal disódica. La balsalazida libera 5-ASA en el intestino grueso. Este fármaco mejora la entrega del principio activo al

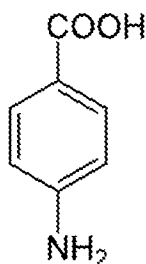
5 intestino grueso, mejorando el tratamiento de la colitis ulcerosa.

La “ipsalazida o 4-aminobenzoil glicina” es un fármaco antiinflamatorio que tiene fórmula (V):



Fórmula (V)

10 La “bensalazida o ácido para-aminobenzóico” es un fármaco antiinflamatorio que tiene fórmula (VI):



Fórmula (VI)

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el aminosalicilato se selecciona de la lista que comprende o consiste en: mesalazina (5-aminosalicilato), sulfasalazina, olsalazina, balsalazida, ipsalazida y bensalazida o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto, el aminosalicilato es el 5-ASA, de fórmula (I), o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto, el aminosalicilato es la sulfasalazina, de fórmula (II), o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

Los compuestos de la presente invención representados por las fórmulas (I-VI) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de las fórmulas (I-VI). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier derivado de los compuestos de fórmulas (I-VI) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser

- transformado directa o indirectamente en dichos compuestos de fórmulas (I-VI) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad de los compuestos de fórmulas (I-VI) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación de los compuestos de fórmulas (I-VI) en un
- 5 compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione los compuestos de fórmulas (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- 10 Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados de los compuestos de fórmulas (I-VI) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.
- 15 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos de los compuestos de fórmulas (I-VI) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser
- 20 útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.
- 25 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmulas (I-VI), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a
- 30 niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuestos de fórmulas (I-III), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-VI), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición de la invención comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen cualquiera de los vehículos conocidos por los expertos en la materia que se consideran adecuados para el modo de administración particular. Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención descritos anteriormente junto a un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su administración, los compuestos se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico. Alternativamente los compuestos de esta invención se pueden disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulos, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto, y / o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición de la invención comprende un adyuvante.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

- 5 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición de la invención además comprende otro principio activo. Preferiblemente, este principio activo adicional se selecciona de la lista que comprende o consiste en: antibióticos, prebióticos, probióticos, fármacos neuroprotectores, IMAO-B, agentes antiapoptóticos, antagonistas de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueantes de la liberación de glutamato, coenzima Q10, vitamina E, antioxidantes, antiinflamatorios, minociclina, inhibidores de la Cox-2 y/o agonistas dopaminérgicos, o cualquiera de sus combinaciones.

El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración precisa del tratamiento son función de la enfermedad que se trata y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de ensayos conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo *in vivo* o *in vitro*. Debe indicarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Además, debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

25 Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende el compuesto de la invención o la composición de la invención.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más
5 principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones y formas farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas,
10 siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril
15 sulfato de sodio. Otras formas farmacéuticas pueden ser los sistemas coloidales, dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas. Preferiblemente, la composición de la invención se administra de manera oral y/o rectal.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los
20 convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

Las composiciones y formas farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes
25 adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

La administración de los compuestos, composiciones o formas farmacéuticas de la
30 presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral y/o recta, tópica o parenteral. Preferiblemente, la administración se realiza de manera oral y/o rectal.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, 5 preferiblemente 1 o 2 veces al días, con una dosis total entre 1 y 5000 mg/Kg/día , y más preferiblemente entre 500-5000 mg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente 10 efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

15 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

El término "tratamiento" tal como se entiende en la presente invención se refiere a 20 combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la 25 enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente 30 un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

En esta memoria se entiende por "péptido agregante" y/o "proteína agregante" los péptidos, polipéptidos o proteínas que se encuentran comúnmente formando agregados en las enfermedades neurodegenerativas. Entre estas proteínas se encuentran, pero sin limitarnos, la α -sinucleína (SEQ ID NO: 1).

- 5 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante se selecciona de la lista que comprende o consiste en α -sinucleína, huntingtina, péptido beta-amiloide, TDP-43, FUS, tau, Prion Protein, Fibronectin y SOD1.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante es la α -sinucleína, preferiblemente la α -sinucleína fosforilada intestinal.

- 10 En esta memoria se entiende por " α -sinucleína o alfasinucleína" (SNCA, NACP, PARK1, PARK4, PD1, *alpha-synuclein; non A-beta component of AD amyloid; synuclein alpha-140*) es un miembro de la familia sinucleína, que también incluye la beta- y la gamma-sinucleína. Las sinucleínas se expresan abundantemente en el cerebro y la alfa- y la betasinucleína D2 inhiben la fosfolipasa selectivamente. La α -sinucleína puede servir para integrar la señalización y el tráfico de membrana presináptica. Los defectos en α -sinucleína han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. La α -sinucleína es un componente principal de las placas amiloides en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se han identificado dos isoformas diferentes para este gen. Su secuencia aminoacídica
- 15
- 20 corresponde a la SEQ ID NO: 1.

En el contexto de la presente invención, el gen α -sinucleína se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína recogida en la SEQ ID NO: 1, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

- 25 a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria híbrida con la secuencia polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la
- 30 degeneración del código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 1, y en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína α -sinucleína.

Se encuentran disponibles varias secuencias de aminoácidos en las bases de datos para el péptido y la proteína de la invención, que difieren en uno o más aminoácidos de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO: 1. Estas variantes de péptidos y las proteínas están compuestas por la presente invención, siempre que tengan una actividad y el comportamiento estructural de dichas proteínas. Como se usa en este documento, las variantes de la proteína de la SEQ ID NO: 1, son proteínas con una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos de la proteína de la SEQ ID NO: 1, puede ser sustituido por otro aminoácido, siempre que la variante de la proteína resultante exhiba una actividad y el comportamiento estructural de dichas proteínas. La determinación de la actividad y el comportamiento estructural de dichas proteínas se puede realizar, por métodos conocidos en el estado de la técnica. En particular, se incluyen variantes de la proteína que difieren de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1.

Se prefiere que las sustituciones sean sustituciones conservadoras, es decir, sustituciones de un residuo de aminoácido por otro aminoácido de una polaridad similar, que actúe como un equivalente funcional. Preferiblemente, el residuo de aminoácido usado como un sustituto se selecciona entre el mismo grupo de aminoácidos que el residuo de aminoácido que va a ser sustituido. Por ejemplo, un residuo hidrófobo puede ser sustituido con otro residuo hidrófobo, o un residuo polar puede ser sustituido con otro residuo polar que tenga la misma carga. Los aminoácidos funcionalmente homólogos que pueden ser utilizados para una sustitución conservadora comprenden, por ejemplo, aminoácidos no polares tales como glicina, valina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, fenilalanina y triptófano. Los ejemplos de aminoácidos polares no cargados incluyen serina, treonina, glutamina, asparagina, tirosina y cisteína. Los ejemplos de aminoácidos polares cargados (básicos) incluyen histidina, arginina y lisina. Los ejemplos de aminoácidos polares cargados (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. También están comprendidas por el término "variante", secuencias de proteína que incluyen más aminoácidos que la secuencia de la SEQ ID NO: 1.

La secuencia SEQ ID NO: 1 es la siguiente:

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val Ala Ala Ala Glu Lys
 Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser
 Lys Thr Lys Glu Gly Val Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val
 5 Thr Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys Thr Val Glu Gly
 Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu
 Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
 Met Pro Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala

En la presente invención "α-sinucleína" se refiere tanto a la forma nativa no plegada y
 10 soluble como a aquella con modificaciones conformacionales y postraslacionales.
 Además, la α-sinucleína nativa puede ser modificada mediante, por ejemplo pero sin
 limitarnos, la sustitución de Ser/Ala por Cys, por ejemplo, a través de mutagénesis
 dirigida al sitio. Un ejemplo de este tipo se expone por Chang, EE.UU. 2006/0018918
 A1.

15 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o
 trastorno relacionado con la α-sinucleína o α-sinucleinopatía se selecciona de la lista
 que consiste en: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, la
 variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistema,
 enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, demencia
 20 frontotemporal, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Huntington, Diabetes tipo II.
 la enfermedad de priones, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, esclerosis múltiple,
 síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru, el insomnio familiar fatal,
 amiloidosis cerebrovascular, glaucoma, degeneración macular relacionada con la
 edad, neurodegeneración debida a agregación de proteínas relacionado con la edad,
 25 síndromes psiquiátricos, esquizofrenia y/o trastornos similares a la esquizofrenia, o
 cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o
 trastorno es la enfermedad de Parkinson o cualquier sinucleinopatía con cuerpos de
 Lewy.

30 Dentro de esta actividad también se encuentra la actividad inmunogénica. Además de
 utilizar la proteína recombinante o péptidos sintéticos, α-sinucleína se puede derivar
 directamente de los cuerpos de Lewy presentes en la autopsia post mortem del tejido
 cerebral humano de los casos con α-sinucleinopatías. Tanto soluble (es decir,

preparaciones solubles en solución salina tamponada con Tris) e insoluble (es decir, preparaciones insolubles en solución salina tamponada con Tris) las fracciones de α -sinucleína se purifican. Estas preparaciones de muestras se pueden inyectar en animales como tal, o fraccionado por métodos cromatográficos antes de la inyección.

- 5 Los anticuerpos generados se pueden utilizar para el tratamiento de los pacientes en un esquema de vacunación pasiva o en inmunoensayos de diagnóstico.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición de la invención se administra a grupos de individuos o sujetos con un mayor potencial de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Los grupos de riesgo pueden ser: sujetos con
10 hiposmia idiopática, estreñimiento crónico, depresión crónica, trastorno de conducta del sueño REM, parkinsonismo genético o cualquier patología relacionada con la enfermedad de Parkinson.

En esta memoria los términos "Parkinson", "Enfermedad del Parkinson", "mal de Parkinson", "parkinsonismo idiopático", "parálisis agitante" se usan indistintamente y se
15 refieren a un trastorno neurodegenerativo crónico que lleva a una incapacidad progresiva. Se clasifica dentro de los trastornos del movimiento y también produce alteraciones de la función cognitiva, función autónoma y expresión de emociones.

Los pacientes con Parkinson suelen presentar alguno de estos signos: Temblor en reposo (aproximadamente en el 85% de los casos), Hipertonía Muscular o rigidez
20 muscular, Bradicinesia, Pérdida de reflejos posturales y/o Temblor cefálico segmentario. No todos los síntomas aparecen en todos los pacientes y la evolución y progresión de la enfermedad es muy variable según los casos. Los síntomas empeoran gradualmente con el tiempo.

Las escalas para determinar la severidad del Parkinson son: Por un lado, la escala de
25 Hoehn y Yahr donde los síntomas de movimientos se evalúa en severidad en una escala de 1 a 5. En esta escala, dependiendo de las dificultades de una persona para realizar sus actividades, se asigna una puntuación de 1 y 2 (leve a moderado) represente el temprano-escenario del cuadro, puntuación de 2 y 3 (moderado a severo) en el cuadro de evolución media y puntuación de 4 y 5 el cuadro avanzado
30 (severo a invalidante). Por otro lado, se encuentra la escala de evaluación de la Enfermedad de Parkinson UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) que tiene en cuenta dificultades, capacidad de realizar actividades diarias, comportamiento,

humor, y complicaciones cognoscitivos del tratamiento junto con síntomas del movimiento.

El término "identidad", tal y como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la proporción de aminoácidos idénticos entre dos secuencias aminoácídicas que se comparan.

El término "homología", tal y como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la semejanza entre dos estructuras debida a una ascendencia evolutiva común, y más concretamente, a la semejanza entre los aminoácidos de dos o más proteínas o secuencias aminoácídicas.

10 PREPARACIÓN COMBINADA DE LA INVENCION Y USOS

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- a) Un COMPONENTE A que es un compuesto según se describe en el primer aspecto de la invención,
- 15 b) Un COMPONENTE B que es un compuesto que se selecciona de entre: antibióticos, prebióticos, probióticos, fármacos neuroprotectores, IMAO-B, agentes antiapoptóticos, antagonistas de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueantes de la liberación de glutamato, coenzima Q10, vitamina E, antioxidantes, antiinflamatorios, minociclina, 20 inhibidores de la Cox-2 y/o agonistas dopaminérgicos, o cualquiera de sus combinaciones.

Debe enfatizarse que el término "preparación combinada" o también denominada "yuxtaposición", en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición verdadera, para poder encontrarse disponibles para su aplicación combinada, separada o secuencial. De esta manera, la expresión "yuxtapuesta" implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere al uso por separado, simultáneo o secuencial de los principios activos de la preparación combinada de la invención (o del

componente A y del componente B de la preparación combinada) para la elaboración de un medicamento.

- Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere al uso por separado, simultáneo o secuencial de los principios activos de la preparación combinada de la invención en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante, preferiblemente la enfermedad de Parkinson.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la proteína agregante es la α -sinucleína fosforilada intestinal.

- En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o trastorno relacionado con la α -sinucleína o α -sinucleinopatía se selecciona de la lista que consiste en: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, la variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistema, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Huntington, Diabetes tipo II, la enfermedad de priones, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, esclerosis múltiple, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru, el insomnio familiar fatal, amiloidosis cerebrovascular, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, neurodegeneración debida a agregación de proteínas relacionado con la edad, síndromes psiquiátricos, esquizofrenia y/o trastornos similares a la esquizofrenia.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Parkinson o cualquier sinucleinopatía con cuerpos de Lewy.

- El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención se refiere, también, a una composición capaz de generar una respuesta frente a una proteína agregante dada que está causando o puede causar una enfermedad en el hombre o los animales.

- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la

invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

5 Metodología del estudio

1.- Tipo de estudio.

Estudio observacional transversal (de prevalencia o de corte).

10 2.- Sujetos de estudio.

Todos los individuos del registro andaluz Receta XXI con al menos una dispensación farmacológica durante diciembre de 2014. Identificamos los siguientes grupos:

- 15 - Sugerente de EP (SEP): pacientes con dispensación de fármacos antiparkinsonianos (levodopa en sus distintas presentaciones y/o agonistas dopaminérgicos y/o IMAOs-B).
 - Sugerente de EII (SEII): pacientes con dispensación de aminosalicilatos en sus distintas presentaciones comerciales (mesalazina o mesalamina, sulfasalazina o 5-ASA).
 - 20 - Sugerente de EP y EII (SEII_SEP): pacientes con ambas dispensaciones (antiparkinsonianos y aminosalicilatos).
- Otras dispensaciones, sugerentes de otras patologías o grupo no sugerente de EP ni de EII (NO SEII_NO SEP).

25 3.- Criterios de selección.

Sujetos de ambos sexos con una edad ≥ 50 años. Son excluidos como SEP aquellos sujetos con dispensaciones exclusivas de un agonista dopaminérgico a dosis bajas (ropinirol ≤ 1 mg; rotigotina ≤ 2 mg; pramipexol LP ≤ 1.0 mg; pramipezol LI ≤ 0.7 mg;
30 pergolida ≤ 1 mg; cabergolina ≤ 1 mg).

4.- Tamaño muestral.

Toda la población con dispensación en el período referido con eliminación de casos duplicados (se eliminará los registros con múltiples dispensaciones manteniendo un registro primario codificado con un fármaco antiparkinsoniano o un aminosalicilato o ambos).

5

5.- Variables del estudio:

Variable resultado o dependiente:

- Variable principal: GRUPO DE ESTUDIO SEP.

10

Variables independientes o predictoras:

- Variable principal: GRUPO DE ESTUDIO SEII.
- Variable secundaria: sexo, edad, provincia andaluza de dispensación, número de historia clínica codificado.
-

15 *6.- Recogida de datos.*

Los datos fueron obtenidos por parte de los servicios informáticos de la Subdirección de Farmacia y Prestaciones (Servicios de Apoyo del Servicio Andaluz de Salud) a partir del registro de dispensación del programa Receta XXI durante el mes de diciembre de 2014. Los números de historia clínica (NUHSA) fueron enmascarados.

20

7.- Análisis de datos.

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables recogidas. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mediana y cuartiles) para las cuantitativas; frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas; así como las correspondientes representaciones gráficas. Para contrastar las variables principales cualitativas se utilizará el test chi-cuadrado de Pearson o con corrección por continuidad de Yates, o test de Fisher en caso de no cumplirse los criterios de aplicabilidad y Las variables cuantitativas serán comparadas entre los grupos utilizando el test de la t de *Student*, incluidas las variables. Previo a este análisis bivariante, se comprobará la hipótesis de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilks. Para analizar la fuerza de la asociación entre los grupos, previo control de

25

30

factores de confusión (edad y sexo), se efectuó un modelo de regresión logística múltiple con el objeto de estimar odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

Para todos los test se consideró significativo un valor $p < 0.05$. El software estadístico utilizado es R.

5 Resultados.

Se registraron 2.020.868 sujetos (68 ± 11 años, 56% mujeres), de los cuales 19966 se identificaron como “posible EP” (75 ± 9 años, 53% mujeres) y 7485 como “posible EII” (64 ± 10 años, 47% mujeres). Solo 56 se incluyeron en ambos grupos (76 ± 8 años; 32 varones / 24 mujeres). Prevalencia de EP en la EII=0.7% y en aquellos sin EII=1%
10 (OR=0.75; IC95%=0.57-0.98; $p=0.036$). OR ajustada por edad y sexo 0.28 (IC95%=0.10-0.74; $p=0.01$) en sujetos ≤ 65 años y 1.17 (IC95%=0.89-1.54; $p=0.257$) en >65 años.

Nuestro estudio sugiere un papel protector de la EII y/o los aminosalicilatos para el desarrollo de EP, especialmente en menores de 65 años. Dadas las importantes
15 implicaciones científicas y terapéuticas, se precisan nuevos estudios longitudinales sobre esta asociación. Por lo referido se ha planteado que la EII y/o el tratamiento con aminosalicilatos actúa como factor de protección reduciendo la incidencia de EP, al evitar la propagación de la alfa sinucleína entérica, consecuencia de la modificación de una flora intestinal predisponente o de un determinado estado proinflamatorio o anti-
20 inflamatorio intestinal. De verificarse esta hipótesis y comprobarse que los aminosalicilatos modifican el riesgo de desarrollo de EP, contaríamos por primera vez con un tratamiento preventivo o neuroprotector para ser aplicado en los grupos de riesgo que están cada vez más definidos, todo ello supeditado a un correcto desarrollo experimental (incluidos modelos murinos) de nuestra idea.

25

Aunque se trata fundamentalmente de un estudio descriptivo sin otras pretensiones que la de conocer la viabilidad de un estudio longitudinal analítico de cohortes retrospectivas, no hemos querido renunciar a la faceta analítica del proyecto con conocimiento de los múltiples sesgos de este tipo de diseños y los derivados de
30 manejar una base de datos de enfermos (dispensación de fármacos) con influencias estacionales. Principales sesgos esperables:

- Sesgos de selección: Es una base de datos de enfermos no representativa de la población general. Al tratarse de una base de datos de enfermos las *prevalencias de*

- ambas patologías serán más elevadas* que en la población general, con una posible sobrestimación de la OR resultante. Es un registro de dispensación: pese a la sobre-representación de patologías solo están incluidos aquellos que retiran al menos una receta, por lo que es probable que haya más casos de intersección o por el contrario,
- 5 no están incluidos aquellos que no retiran recetas y lo hacen en otros periodos. Para futuros estudios habrá que seleccionar sujetos en los que durante un *período largo se asegure tal dispensación*, para evitar también influencias de picos estacionales. Es probable que los pacientes con EP tengan más dispensaciones que aquellos con EII, pues suelen ser pacientes más polimedicados. Al seleccionar pacientes tratados con
- 10 amino-salicilatos es probable que la colitis ulcerosa sea la enfermedad más prevalente en la muestra. No todos los pacientes con EII, especialmente enfermedad de Crohn, realizan tratamiento con salicilatos, pues muchos pasan fase prolongadas sin tratamiento, otros solo son tratados con salicilatos en sus primeras etapas y luego los hacen con anticuerpos monoclonales, inmunosupresores, etc.
- 15 - Sesgo de información por mala clasificación de las variables: Existe un error relacionado con el modo de relacionar el tratamiento con el presunto diagnóstico de ambas categorías. Para futuros estudios se seleccionarán sujetos con dispensaciones mantenidas durante un tiempo de más de 6 meses. Es poco probable en consumo puntual de aminosalicilatos; con respecto a los sujetos con posible EP existe la
- 20 posibilidad de que se cataloguen como tales pacientes con parkinsonismo secundarios (vascular, farmacológico, etc), parkinsonismos atípicos e incluso algún caso de síndrome de piernas inquietas. Casos con ambas enfermedades que solo retiran de la farmacia uno de los grupos farmacológicos.

Tablas de resultados:

- 25 **Tabla 1.** Tabla de contingencia 2x2 con la prevalencia de posibles enfermedad de Parkinson (EP+) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) registradas en la base de datos de dispensación Receta XXI en diciembre de 2014.

	EP+	EP-
EII+	56	7429
EII-	19910	1993473

Tabla 2. Estadísticos definitorios de la fuerza de asociación (odds ratio) resultantes de la tabla anterior (tabla 1).

Ratio odds	0,7547
CI 95%	De 0,5800 a 0,9821
Estadístico Z	2,095
Nivel de significación	P=0,0362

Tabla 3. Modelo de regresión logística de los pacientes con edad ≤ 65 años.

<i>Predictora</i>	β_1	OR	p	β_1	OR (IC95%)	p
Posible EII	-1,32	0,26	0,008	-1,28	0,28 (0,10-0,74)	0,0103
Edad	0,07	1,07	<0,0001	0,07	1,074 (1,066-1,083)	<0,0001
Sexo (Mujer)	-0,23	0,80	<0,0001	-0,22	0,80 (0,75-0,86)	<0,0001
Intercept = -9,74 $\pm$ 0,24 ($\beta_0 \pm$ error estándar)						

5

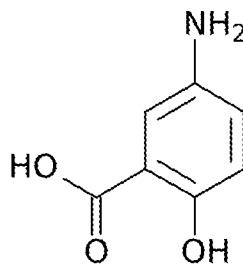
$$\text{Logit posible EP (y)} = -9.74 - 1.28 \cdot \text{posible EII} + 0.07 \cdot \text{Edad} - 0.22 \cdot \text{Sexo (Mujer)}$$

REIVINDICACIONES

1.- Uso de una composición que comprende o consiste en al menos un aminosalicilato como principio activo en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante.

2.- El uso de una composición según la reivindicación anterior, donde el aminosalicilato se selecciona de la lista que comprende o consiste en: mesalazina (5-aminosalicilato), sulfasalazina, olsalazina, balsalazida, ipsalazida y bensalazida o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

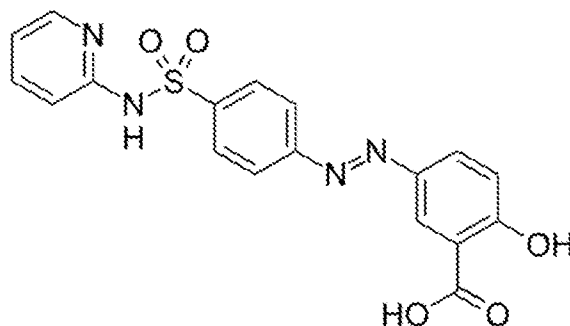
3.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el aminosalicilato es el 5-ASA, un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

4.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el aminosalicilato es la sulfasalazina, un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

5 5.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición comprende un adyuvante.

7.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición además comprende otro principio activo.

10 8.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la proteína agregante se selecciona de la lista que comprende o consiste en α -sinucleína, huntingtina, péptido beta-amiloide, TDP-43, FUS, tau, *Prion Protein*, Fibronectina y SOD1.

15 9.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la proteína agregante es la α -sinucleína, preferiblemente la α -sinucleína fosforilada intestinal.

10.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la enfermedad o trastorno relacionado con la α -sinucleína o α -sinucleinopatía se selecciona de la lista que consiste en: enfermedad de Parkinson, demencia con
20 cuerpos de Lewy, la variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistema, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Huntington, Diabetes tipo II, la enfermedad de priones, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, esclerosis múltiple, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru, el
25 insomnio familiar fatal, amiloidosis cerebrovascular, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, neurodegeneración debida a agregación de proteínas relacionado con la edad, síndromes psiquiátricos, esquizofrenia y/o trastornos similares a la esquizofrenia, o cualquiera de sus combinaciones.

11.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde
30 la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Parkinson o cualquier sinucleinopatía con cuerpos de Lewy.

12.- Una preparación combinada que comprende dos componentes:

- a) un componente A, que es un compuesto según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-11,
- 5 b) un componente B, que es un compuesto que se selecciona de entre: antibióticos, prebióticos y probióticos para modificar la flora intestinal, u otros fármacos con presumible acción neuroprotectora como IMAO-B, agentes antiapoptóticos, antagonistas de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y bloqueantes de la liberación de glutamato, coenzima Q10, vitamina E y otros antioxidantes, e incluso antiinflamatorios
- 10 (minociclina, inhibidores de la Cox-2, etc) y agonistas dopaminérgicos, o cualquier combinación de los mismos.

13.- El uso por separado, simultáneo ó secuencial de los componentes A y B de la preparación combinada según la reivindicación anterior, en la elaboración de un medicamento.

- 15 14.- El uso por separado, simultáneo ó secuencial de los componentes A y B de la preparación combinada según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con una proteína agregante.

- 20 15.- El uso de la preparación combinada de según la reivindicación 14, donde la proteína agregante es la α -sinucleína, preferiblemente la α -sinucleína fosforilada intestinal.

16.- El uso de la preparación combinada de según la reivindicación 15, donde la α -sinucleinopatía es la enfermedad de Parkinson.

Fig.1

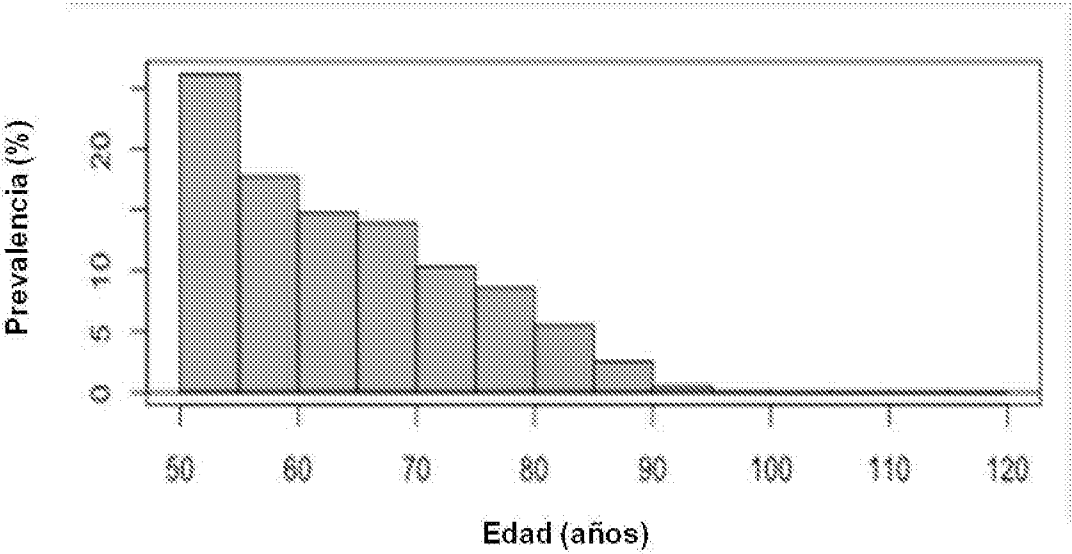
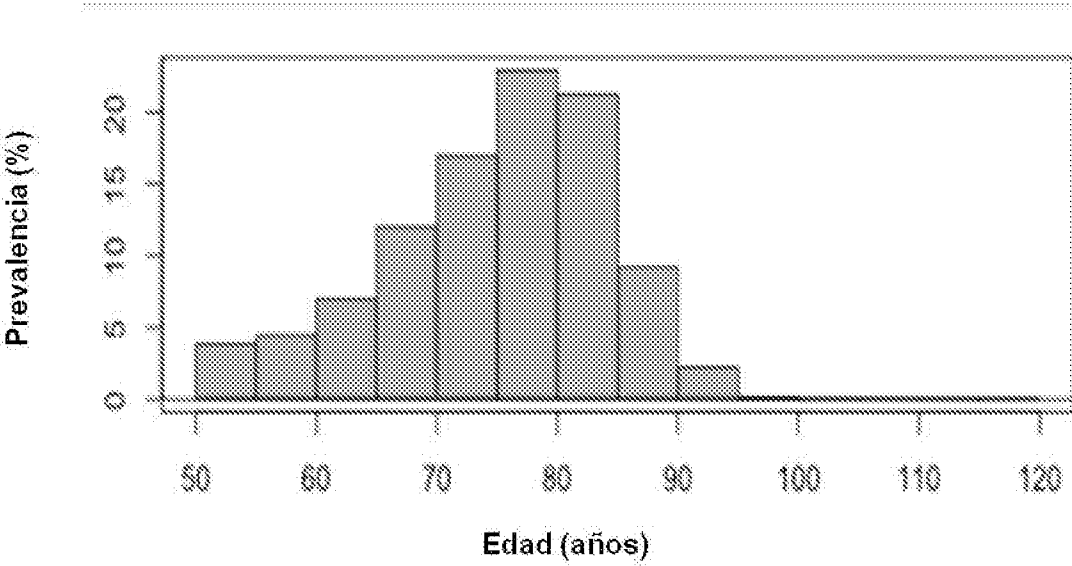


Fig.2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2017/070232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015044193 A1 (MANNING-BOG AMY B et al.) 12/02/2015, paragraphs [0142], [0155]-[0158], Table 1, paragraph [0320], claim 17.	1-16
X	US 2014221321 A1 (REEDER THADDEUS CROMWELL et al.) 07/08/2014, paragraphs [0002], [0010], [0018], [0032]-[0038], [0064], [0065], [0108], [0135]; examples.	1-16
X	KR 20070030488 A (YOON S H) 16/03/2007, (abstract) [on line] [retrieved on 22.06.2017]. Retrieved of: EPO WPI Database DW 200808; n° access 2008-B23271.	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26/06/2017

Date of mailing of the international search report
(28/06/2017)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070232

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ACTUALIZACIÓN SOBRE NEURODEGENERACIÓN. Laboratorio of Fisiología from Conducta. February-March 2005; especially pages 84-89. 00.03.2005 Retrieved from Internet <URL: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiKIYSA7NrUAhVMVxoKHeQADAQOFggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwebdelprofesor.ula.ve%2Fmedicina%2Fpacap%2Fpostgrado%2Fdoc_neurodegeneracion%2FNEUDG_agregacion_degradacion.pps&usg=AFQjCNGiQFbG1JUZi5FEwLxyFDUac0kooQ	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2017/070232

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2011057180 A	12.05.2011	EP2496240 A EP20100829222 US2012308622 A	12.09.2012 08.11.2010 06.12.2012
-----	-----	-----	-----
WO9530402 A	16.11.1995	SE9401558 A SE9401558 L AU2459195 A SE502812 C EP0788344 AB EP19950918819 AT196729 T	06.11.1995 06.11.1995 29.11.1995 22.01.1996 13.08.1997 05.05.1995 15.10.2000
-----	-----	-----	-----
US6689343 B	10.02.2004	WO2004043343 A AU2003287063 A	27.05.2004 03.06.2004
-----	-----	-----	-----
US5139768 A	18.08.1992	EP0381445 AB EP19900300952 US5160737 A AT105170 T US5330746 A DE69008555 T US5403577 A US5438076 A US5639795 A US5648399 A US5849266 A	08.08.1990 30.01.1990 03.11.1992 15.05.1994 19.07.1994 18.08.1994 04.04.1995 01.08.1995 17.06.1997 15.07.1997 15.12.1998
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070232

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/606 (2006.01)

A61K31/635 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070232

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 2015044193 A1 (MANNING-BOG AMY B et al.) 12/02/2015, párrafos [0142], [0155]-[0158], Tabla 1, párrafo [0320], reivindicación 17.	1-16
X	US 2014221321 A1 (REEDER THADDEUS CROMWELL et al.) 07/08/2014, párrafos [0002], [0010], [0018], [0032]-[0038], [0064], [0065], [0108], [0135]; ejemplos.	1-16
X	KR 20070030488 A (YOON S H) 16/03/2007, (resumen) [en línea] [recuperado el 22.06.2017]. Recuperado de: EPO WPI Database DW 200808; nº acceso 2008-B23271.	1

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/06/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
28 de junio de 2017 (28/06/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez
Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2017/070232

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	ACTUALIZACIÓN SOBRE NEURODEGENERACIÓN. Laboratorio de Fisiología de la Conducta. Febrero-Marzo 2005; especialmente páginas 84-89. Recuperado de Internet <URL: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiK1YSA7NrUAhVMVxoKHeQADAQQEggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwebdelprofesor.ula.ve%2Fmedicina%2Fpacap%2Fpostgrado%2Fdoc_neurodegeneracion%2FNEUDG_agregacion_degradacion.pps&usg=AFQjCNGiQFbGIJUZi5FEwLxyFDUac0kooQ	1-16

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070232

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2011057180 A	12.05.2011	EP2496240 A EP20100829222 US2012308622 A	12.09.2012 08.11.2010 06.12.2012
-----	-----	-----	-----
WO9530402 A	16.11.1995	SE9401558 A SE9401558 L AU2459195 A SE502812 C EP0788344 AB EP19950918819 AT196729 T	06.11.1995 06.11.1995 29.11.1995 22.01.1996 13.08.1997 05.05.1995 15.10.2000
-----	-----	-----	-----
US6689343 B	10.02.2004	WO2004043343 A AU2003287063 A	27.05.2004 03.06.2004
-----	-----	-----	-----
US5139768 A	18.08.1992	EP0381445 AB EP19900300952 US5160737 A AT105170 T US5330746 A DE69008555 T US5403577 A US5438076 A US5639795 A US5648399 A US5849266 A	08.08.1990 30.01.1990 03.11.1992 15.05.1994 19.07.1994 18.08.1994 04.04.1995 01.08.1995 17.06.1997 15.07.1997 15.12.1998
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/606 (2006.01)

A61K31/635 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)