

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 909**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2018 PCT/JP2018/025512**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2019 WO19009359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2018 E 18828851 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023 EP 3650024**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración nasal que comprende rifampicinas para el tratamiento de la demencia**

30 Prioridad:

**06.07.2017 JP 2017132955**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.05.2024**

73 Titular/es:

**MEDILABO RFP, INC. (100.0%)  
Tosho Building 8F, 3-8-3, Nihonbashi-honcho,  
Chuo-ku  
Tokyo 103-0023, JP**

72 Inventor/es:

**TOMIYAMA, TAKAMI y  
UMEDA, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 970 909 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para administración nasal que comprende rifampicinas para el tratamiento de la demencia

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración nasal, que es útil para la prevención o el tratamiento de la demencia porque tiene un alto efecto terapéutico y suprime el efecto secundario.

5 La demencia incluye la demencia cerebrovascular que se desarrolla por un accidente cerebrovascular y la demencia degenerativa que se desarrolla por la acumulación de proteínas anómalas en el cerebro. Esta última demencia incluye la enfermedad de Alzheimer (EA) en la que se acumula amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) y tau, la demencia frontotemporal (DFT) en la que se acumula tau o TDP-43 y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) en la que se acumula  $\alpha$ -sinucleína. Se considera que estas proteínas forman oligómeros en el cerebro e interfieren en la función de las neuronas, lo que  
10 provoca el desarrollo de la enfermedad. Basándose en esta consideración, como fármacos terapéuticos para la demencia degenerativa, se promueve el desarrollo de fármacos que tengan la acción de suprimir la producción de estas proteínas, la acción de suprimir la formación de oligómeros, la acción de eliminar proteínas agregadas del cerebro y similares.

15 Por ejemplo, para la EA, se han desarrollado y sometido a ensayos clínicos un inhibidor de la enzima ( $\beta$  secretasa o  $\gamma$  secretasa) implicada en la producción de  $A\beta$ , una vacuna contra  $A\beta$  para eliminar  $A\beta$  del cerebro y un anticuerpo contra  $A\beta$ . Sin embargo, la mayor parte de dicho desarrollo fracasó clínicamente por razones de aparición de un efecto secundario inesperado, fracaso en la expresión de la eficacia esperada de un fármaco y similares.

20 Por otro lado, la rifampicina, que es muy conocida como antibiótico, se ha usado como medicamento oral debido a su acción antibacteriana. Además, se sabe que la rifampicina tiene la acción de eliminar radicales libres y, como una de dichas acciones, se informa su participación en la supresión de la reacción de agregación de  $A\beta$  (véase el documento que no es patente 1).

25 En este contexto, Umeda *et al.* (Umeda, T. *et al.*; *Brain*, 139(5), 2016; pág. 1568-1586) describe la rifampicina como un medicamento preventivo candidato contra los oligómeros de amiloide beta y tau. Además, el documento WO 95/11248 A1 describe un inhibidor de la aglutinación y/o depósito de la proteína amiloide beta que contiene rifamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo; y un fármaco que lo contiene para tratar o prevenir la demencia senil de tipo enfermedad de Alzheimer. Además, Gómez *et al.* (Gómez, D. *et al.*; *Frontiers in Bioscience*, S4(1); 2012; pág. 74-89) describe el tratamiento intranasal de enfermedades neurodegenerativas y apoplejía. Además, Khopade *et al.* (Khopade, A. J. *et al.*, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1996) describe la absorción cerebral potenciada de rifampicina a partir de emulsiones múltiples W/O/W por vía nasal.

### 30 Documento que no es patente

El documento que no es patente 1: Tomiyama, T. y otros seis, "Inhibition of amyloid beta protein aggregation and neurotoxicity by rifampicin. Its possible function as a hydroxyl radical scavenger.", *J Biol Chem*, 1996, vol. 271, pág. 6839-6844.

35 El motivo del fracaso de los agentes dirigidos a  $A\beta$  (inhibidor de la enzima productora de  $A\beta$ , vacuna contra  $A\beta$ , anticuerpo contra  $A\beta$ , etc.) en ensayos clínicos dirigidos a la EA se considera que es el momento de administración demasiado tardío, aparte del problema del efecto secundario. En otras palabras, no vale la pena eliminar  $A\beta$  a menos que  $A\beta$  se elimine antes del desarrollo de la demencia, momento en el que las neuronas comienzan a morir. Por lo tanto, la función de un agente dirigido a  $A\beta$  debe residir en la prevención más que en el tratamiento. Se ha informado que un inhibidor de la agregación de tau que se sometió por primera vez a ensayos clínicos entre fármacos dirigidos  
40 a tau no logró ejercer la acción de mejorar la función cognitiva en ensayos clínicos dirigidos a la EA. Además, este resultado parece mostrar que la administración después del desarrollo de demencia es demasiado tarde, incluso con el fármaco dirigido a tau.

45 Sin embargo, la mayoría de los fármacos terapéuticos que están actualmente en desarrollo no se han desarrollado sobre la premisa de la administración preventiva, y dichos fármacos afrontan problemas en términos de costes, efecto secundario, método de administración y similares. En cambio, en la administración para la prevención de la demencia, es necesario asumir un periodo de administración relativamente largo porque el momento del desarrollo de la demencia no está claro.

50 Por otro lado, el autor de la presente invención encontró que la rifampicina suprime la formación de oligómeros de  $A\beta$ , tau,  $\alpha$ -sinucleína *in vitro*, y que la administración oral de rifampicina a un ratón de modelo de EA en el que se acumula  $A\beta$  o un ratón de modelo de DFT en el que se acumula tau suprime la acumulación de estos oligómeros de proteínas en el cerebro y da lugar a la recuperación de la función cognitiva del ratón. El autor de la presente invención realizó una investigación estableciendo un objetivo de aplicación práctica de reorientación del medicamento oral rifampicina que se ha usado como antibiótico, en un fármaco profiláctico para la demencia mediante el uso de la acción de la rifampicina como se describió anteriormente.

55 Sin embargo, en dicha investigación, el autor de la presente invención se enfrentó al problema de que los efectos secundarios tales como la hepatopatía y la interacción farmacológica de la rifampicina son graves, y esto inhabilita la

administración a largo plazo de rifampicina, que es una premisa para un fármaco profiláctico. La interacción farmacológica en este contexto se refiere al fenómeno de que el efecto de otro fármaco tomado simultáneamente con rifampicina se atenúa porque la rifampicina induce el citocromo P450 (CYP) y la glucoproteína P, que participan en el metabolismo de los fármacos en los hepatocitos.

5 Aquí, la rifampicina tomada por vía oral se absorbe a través del intestino delgado y se transporta al hígado a través de la vena porta. La mayor parte del fármaco absorbido se descompone e inactiva en el hígado, y solo una parte muy pequeña del fármaco administrado entra en la circulación sistémica mientras mantiene la actividad (esto se denomina efecto de primer paso). Además, existe una barrera hematoencefálica (BHE) que restringe el intercambio de sustancias entre la sangre y el cerebro, de modo que una fracción muy pequeña de rifampicina en la sangre entra en el cerebro (de aproximadamente varios % a varias decenas %). En la administración previa de rifampicina, se considera que la concentración cerebral requerida para la expresión de la eficacia farmacológica de la rifampicina se garantiza finalmente tomando una cantidad adecuada en la que se complementa preliminarmente la cantidad perdida en el efecto de primer paso y la BHE. Y se considera que el efecto secundario de la rifampicina se produce cuando el fármaco pasa por el hígado.

15 A la luz de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una técnica de dosificación de rifampicina que permita la administración a largo plazo, potenciando la transferencia directa de rifampicina al cerebro y suprimiendo el efecto de primer paso hepático.

20 Como resultado de un esfuerzo diligente, el autor de la presente invención encontró que el problema anterior se resuelve administrando rifampicina por vía nasal. La presente invención se logró repitiendo investigaciones sobre la base del hallazgo.

Es decir, la presente invención se refiere a las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones adjuntas.

25 Según la composición farmacéutica de la presente invención, se proporciona una técnica de dosificación no invasiva, altamente eficaz con bajo efecto secundario que permite la administración a largo plazo al preparar la rifampicina como formulación nasal. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se puede aplicar no solo para el tratamiento de la demencia, sino también para la prevención de la demencia.

Las figuras muestran:

La figura 1 muestra el resultado de la prueba de comportamiento realizada en el ejemplo de prueba 1 y muestra el efecto de la administración de rifampicina sobre la función cognitiva murina.

30 La figura 2 muestra el resultado de la inmunotinción realizada en el ejemplo de prueba 1 y muestra el efecto de la rifampicina sobre los oligómeros de A $\beta$  o la sinaptofisina.

La figura 3 muestra el resultado de la cuantificación de oligómeros de A $\beta$  en función de la inmunotinción de la figura 2.

La figura 4 muestra el resultado de la cuantificación de sinaptofisina en función de la inmunotinción de la figura 2.

35 La figura 5 muestra el resultado de la inmunotinción realizada en el ejemplo de prueba 1 y muestra el efecto de la rifampicina sobre tau fosforilada.

La figura 6 muestra el resultado de la cuantificación de tau fosforilada en función de la inmunotinción de la figura 5.

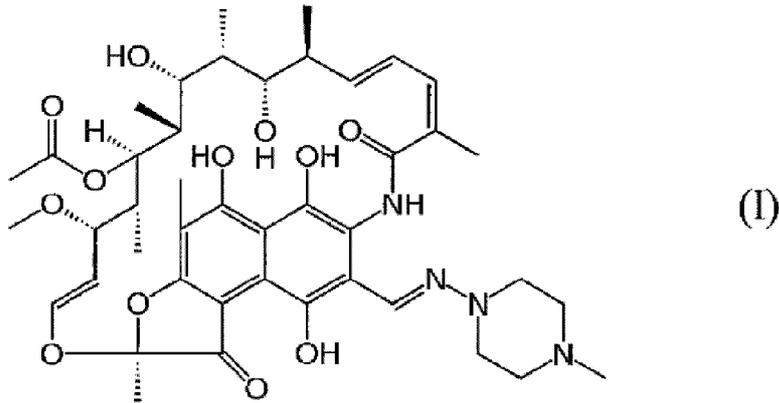
40 La composición farmacéutica descrita en el presente documento contiene, como ingrediente activo, rifampicinas seleccionadas del grupo que consiste en rifampicina, un derivado de rifampicina y una sal de rifampicina o un derivado de rifampicina, y se usa para la prevención o el tratamiento de la demencia, y se administra por vía nasal.

### [Rifampicinas]

45 La composición farmacéutica descrita en el presente documento contiene, como ingrediente activo, rifampicinas seleccionadas del grupo que consiste en rifampicina, un derivado de rifampicina y una sal de rifampicina o un derivado de rifampicina. Las rifampicinas tienen la acción de suprimir la formación de oligómeros de amiloide  $\beta$ , tau y  $\alpha$ -sinucleína que son proteínas causantes de la demencia degenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y la demencia con cuerpos de Lewy. Las rifampicinas tienen una estructura de naftidroquinona o naftquinona, y se considera que esta estructura contribuye a la acción de la rifampicina como antioxidante.

50 La rifampicina en general es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

[Compuesto químico 1]



Los derivados de rifampicina no están particularmente limitados siempre que tengan una estructura de naft hidroquinona o naft quinona y sean farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de derivados de rifampicina incluyen 3-formil-rifamicina SV, rifamicina S, rifamicina B, rifamicina SV y 25-desacetil-RFP, que es un metabolito activo principal. Entre los derivados de rifampicina, se prefiere un derivado que no tenga un sustituyente en la posición 3 de la estructura de 1,4-dihidroxi naftaleno responsable de la actividad antibiótica, por ejemplo, rifamicina SV, desde el punto de vista de suprimir la inducción de bacterias resistentes debido a administración a largo plazo. Estos derivados de rifampicina se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos.

Una sal de rifampicina no está particularmente limitada siempre que forme una sal con rifampicina o un derivado de rifampicina y sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sal de rifampicina incluyen sales de metales alcalinos (potasio, sodio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio, sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.), sales de ácidos inorgánicos (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc.) y sales de ácidos orgánicos (acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.). Estas sales se pueden usar solas o en combinación de dos o más tipos.

Como rifampicinas, se puede usar un tipo o una combinación de dos o más tipos seleccionados de rifampicina, una sal de rifampicina, un derivado de rifampicina, una sal de un derivado de rifampicina.

Entre las rifampicinas descritas anteriormente, se prefieren rifampicina y rifamicina SV.

#### [Formulación]

La composición farmacéutica descrita en el presente documento se prepara como una formulación nasal. La formulación nasal se formula para que contenga las rifampicinas descritas anteriormente como ingrediente activo, mediante una medida bien conocida *per se*, y puede contener apropiadamente una base y/o aditivo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de base y/o aditivo farmacéuticamente aceptable incluyen un diluyente, un agente espesante, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente de isotonicidad, un tampón, un agente calmante y un estabilizante. Además, pueden estar contenidos, según sea necesario, aditivos tales como un conservante (antiséptico), un regulador de pH, un refrigerante, un antioxidante, un humectante, un aglutinante y un agente aromatizante.

Ejemplos del diluyente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina y ácido silícico anhidro ligero. Ejemplos del agente espesante incluyen alcoholes polihídricos tales como glicerina y macrogol, celulosas tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, sulfato de condroitina, ciclodextrina, succinato de d- $\alpha$ -tocferilpolietilenglicol 1000 y polietilenglicol. Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal. Ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio. Ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa. Ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, acetona, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo y aceite de maíz. Ejemplos del agente solubilizante incluyen celulosas tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, polivinilpirrolidona y macrogol. Ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico,

5 lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etilenado y polisorbato, alcoholes polihídricos tales como glicerina y macrogol, sacáridos tales como sorbitol, manitol y sacarosa, celulosas tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y sulfato de condroitina. Ejemplos de agente de isotonicidad incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, cloruro de potasio, glicerina concentrada, propilenglicol y sacarosa. Ejemplos del tampón incluyen fosfatos (fosfato de sodio dibásico, dihidrogenofosfato de sodio, etc.), ácido bórico, bórax, acetatos (acetato de sodio, etc.), carbonatos (carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, etc.), ácido cítrico y L-glutamato de sodio. Ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol, aminobenzoato de etilo y lidocaína. Ejemplos del estabilizante incluyen compuestos de azufre tales como sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, rongalita, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, cisteína, glutatión, ácido tioacético, metionina, tiosorbitol, tioglucosa y tiourea, ácidos inorgánicos y sus sales tales como ácido bórico, bórax, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido edético, y sus sales (tales como edetato de disodio), amidas ácidas tales como acetamida, dietilacetamida, nicotinamida, urea y barbital, derivados de urea, alcoholes polihídricos y sacáridos tales como glicol, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, glucosa y ácido ascórbico, fenoles tales como fenol, timol, quinona, cumarona e isocumarona, dibutilhidroxitolueno y aminoácidos y proteínas tales como glicina, ácido glutámico, lisina, fenilalanina, caseína y edestina. Ejemplos del emulsionante incluyen éster de glicerina (monooleato de glicerilo), saponina (saponina de Enju, extracto de Quillaia, saponina de soja, etc.), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, lecitina (lecitina vegetal, lecitina de yema, lecitina de soja, etc.), alcoholes polihídricos (alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, etc.), ésteres grasos (tales como miristato de octilododecilo), triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (MCT), diversos tensioactivos (emulsionante de tipo sulfonato de alquilbenceno, cloruro de benzalconio, sesquioleato de sorbitán, ácido dodecibencenosulfónico, etc.) y trietanolamina. Ejemplos del conservante (agente antiséptico) incluyen p-hidroxibenzoatos tales como p-hidroxibenzoato de propilo y p-hidroxibenzoato de butilo, parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, jabones invertidos tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, solución de gluconato de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio, derivados de alcohol tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenílico, ácidos orgánicos y sus sales tales como deshidroacetato de sodio, ácido sórbico y sorbato de sodio, y fenoles tales como p-clorometoxifenol y p-clorometacresol. Ejemplos del regulador de pH incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido bórico y ácido acético. Ejemplos del refrigerante incluyen L-mentol, alcanfor y agua de menta. Ejemplos del antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y edetato de disodio. Ejemplos del humectante incluyen propilenglicol, polisorbato, macrogol y glicerina. Ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, polímero de carboxivinilo, propilenglicol y polisorbato 80. Ejemplos del agente aromatizante incluyen trehalosa, ácido málico, maltosa, gluconato de potasio, aceite esencial de anís, aceite esencial de vainilla, aceite esencial de cardamomo y componentes farmacéuticos en bruto.

40 La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser una formulación líquida o una formulación sólida, prefiriéndose la formulación líquida. Se puede producir una formulación líquida mezclando rifampicinas con un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de isotonicidad, un tampón, un agente calmante, etc., según sea necesario, para disolver, suspender o emulsionar las rifampicinas. También se prefiere añadir además un agente espesante para mejorar la viscosidad y conferir capacidad de retención. Se puede producir una formulación sólida mezclando uniformemente rifampicinas con un diluyente, un aglutinante, un disgregante u otro aditivo apropiado, y obteniendo gránulos mediante un método de granulación apropiado, y además secando según sea necesario para convertir los gránulos en polvo o microgránulos.

50 En la composición farmacéutica descrita en el presente documento, el contenido de rifampicina no está particularmente limitado siempre que se prepare como una formulación nasal y se ajuste apropiadamente para que la rifampicina se administre en la dosificación descrita más adelante. Por ejemplo, el contenido de rifampicina en la composición farmacéutica puede ser de un 0,4 % p/v o más, preferiblemente de un 0,5 % p/v o más. Además, desde el punto de vista de administrar eficazmente una cantidad eficaz con una cierta frecuencia de administración, el contenido de rifampicina en la composición farmacéutica puede ser de un 2 % p/v o más, de un 2,5 % p/v o más, de un 5 % p/v o más o de un 30 % p/v o más. Además, el contenido de rifampicina en la composición farmacéutica puede ser de un 95 % p/v o menos, y desde el punto de vista de obtener la capacidad de pulverización de la formulación nasal, el contenido de rifampicina puede ser de un 85 % p/v o menos, o de un 50 % p/v o menos. Intervalos específicos del contenido de rifampicina en la composición farmacéutica pueden ser, por ejemplo, de un 0,4 a un 95 % p/v, de un 0,4 a un 85 % p/v, de un 0,4 a un 50 % p/v, de un 0,5 a un 95 % p/v, de un 0,5 a un 85 % p/v, de un 0,5 a un 50 % p/v, de un 2 a un 95 % p/v, de un 2 a un 85 % p/v, de un 2 a un 50 % p/v, de un 2,5 a un 95 % p/v, de un 2,5 a un 85 % p/v, de un 2,5 a un 50 % p/v, de un 5 a un 95 % p/v, de un 5 a un 85 % p/v, de un 5 a un 50 % p/v, de un 30 a un 95 % p/v, de un 30 a un 85 % p/v, de un 30 a un 50 % p/v.

60 La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede envasarse en un recipiente para administración nasal antes de su uso. Como recipiente para administración nasal se puede usar apropiadamente uno disponible comercialmente.

**[Dosificación y administración]**

Dado que la composición farmacéutica descrita en el presente documento se prepara para administración nasal, proporciona una eficacia farmacológica superior o equivalente a la de la administración oral con una dosificación menor en comparación con la de la administración oral y puede reducir el efecto secundario de la hepatopatía. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede administrar repetidamente a largo plazo en una dosificación menor que en el caso de administrarse por vía oral como antibiótico.

La dosis eficaz de rifampicina de la composición farmacéutica descrita en el presente documento para seres humanos es, por ejemplo, 1/50 o más, preferiblemente 1/25 o más, más preferiblemente 1/10 o más, aún más preferiblemente 1/7,5 o más, con respecto a la dosificación cuando la rifampicina se administra por vía oral como antibiótico (por ejemplo, de 7,5 a 10 mg/kg/día) desde el punto de vista de la expresión de la eficacia farmacológica, y es, por ejemplo, 1/2 o menos, preferiblemente 1/3 o menos, más preferiblemente 1/3,75 o menos, con respecto a la dosificación cuando la rifampicina se administra por vía oral como antibiótico (por ejemplo, de 7,5 a 10 mg/kg/día) desde el punto de vista de suprimir el efecto secundario. Un intervalo específico de la dosis eficaz de rifampicina para seres humanos es, por ejemplo, de 1/50 a 1/2, de 1/50 a 1/3, de 1/50 a 1/3,75, de 1/25 a 1/2, de 1/25 a 1/3, de 1/25 a 1/3,75, de 1/10 a 1/2, de 1/10 a 1/3, de 1/10 a 1/3,75, de 1/7,5 a 1/2, de 1/7,5 a 1/3, de 1/7,5 a 1/3,75, particularmente, por ejemplo, 1/50 o más y 1/2 o menos, preferiblemente 1/25 o más y 1/3 o menos, más preferiblemente 1/10 o más y 1/3 o menos, más preferentemente 1/7,5 o más y 1/3,75 o menos, con respecto a la dosificación cuando la rifampicina se administra por vía oral como antibiótico (por ejemplo, de 7,5 a 10 mg/kg/día).

Una dosis eficaz más específica de rifampicina de la composición farmacéutica descrita en el presente documento es, por ejemplo, 0,15 mg/kg/día o más, preferiblemente 0,3 mg/kg/día o más, más preferiblemente 0,75 mg/kg/día o más, aún más preferiblemente 1 mg/kg/día o más desde el punto de vista de la expresión de la eficacia farmacológica, y es, por ejemplo, 3,75 mg/kg/día o menos, preferiblemente 2,5 mg/kg/día o menos, más preferiblemente 2 mg/kg/día o menos desde el punto de vista de suprimir el efecto secundario. Un intervalo específico de la dosis eficaz de rifampicina de la composición farmacéutica es de 0,15 a 3,75 mg/kg/día, de 0,15 a 2,5 mg/kg/día, de 0,15 a 2 mg/kg/día, de 0,3 a 3,75 mg/kg/día, de 0,3 a 2,5 mg/kg/día, de 0,3 a 2 mg/kg/día, de 0,75 a 3,75 mg/kg/día, de 0,75 a 2,5 mg/kg/día, de 0,75 a 2 mg/kg/día, de 1 a 3,75 mg/kg/día, de 1 a 2,5 mg/kg/día, de 1 a 2 mg/kg/día, particularmente, por ejemplo, de 0,15 a 3,75 mg/kg/día, preferiblemente de 0,3 a 2,5 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,75 a 2,5 mg/kg/día, aún más preferiblemente de 1 a 2 mg/kg/día (especialmente 1,67 mg/kg/día).

La composición farmacéutica descrita en el presente documento es adecuada para la administración repetitiva porque puede administrarse en una dosificación pequeña. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede administrar a largo plazo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede administrar durante 6 meses o más, por ejemplo, durante 6 meses a 3 años. El intervalo de administración puede ser en días alternos o de una a dos veces por semana.

**[Objetivo de administración]**

La composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede usar para la prevención de la demencia y para el tratamiento de la demencia. Preferiblemente, la composición farmacéutica se puede usar para la prevención de la demencia. Ejemplos de demencia incluyen demencia degenerativa y demencia cerebrovascular, y se prefiere la demencia degenerativa. Ejemplos de demencia degenerativa incluyen la demencia que se desarrolla por acumulación de la proteína causante de la demencia, tal como amiloide β (Aβ), tau, TDP-43 o α-sinucleína, y ejemplos concretos incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), en la que se acumulan amiloide β (Aβ) y tau, la demencia frontotemporal (DFT) en la que se acumula tau o TDP-43, y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) en la que se acumula α-sinucleína, y se prefiere la enfermedad de Alzheimer (EA).

Cuando la composición farmacéutica descrita en el presente documento se usa para la prevención de la demencia, el objetivo de administración no está particularmente limitado siempre que el objetivo sea un sujeto no afectado con alto riesgo de desarrollar demencia. Ejemplos de sujetos no afectados con alto riesgo de desarrollar demencia incluyen una persona sana normal con placa senil positiva y un familiar de una línea familiar con enfermedad de Alzheimer familiar. Cuando la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de la demencia, el objetivo de administración no está particularmente limitado siempre que el objetivo sea un paciente diagnosticado con demencia y que necesite detener la progresión del síntoma de la demencia.

**[Acción farmacológica]**

Las dendritas de la neurona olfativa llegan a la mucosa nasal de la parte superior de la nariz y la información olfativa obtenida en el receptor olfativo de la superficie celular se envía al bulbo olfativo del cerebro a través del axón de la neurona. No existe una barrera hematoencefálica (BHE) entre la mucosa nasal y la neurona olfativa. En las proximidades del haz de axones de la neurona olfativa se encuentra el líquido cefalorraquídeo, sin embargo, no existe una barrera hematocefalorraquídea (BHLCR) que inhiba el intercambio de una sustancia entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, el ingrediente activo, las rifampicinas, que han llegado a la mucosa nasal mediante administración nasal de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se absorben en la neurona olfativa o en el líquido cefalorraquídeo sin que lo impida la BHE y la BHLCR, y pueden migrar al cerebro.

Por tanto, según la composición farmacéutica descrita en el presente documento, se mejora la transferencia directa

de rifampicinas al cerebro, de modo que se puede suprimir el efecto de primer paso hepático. Por lo tanto, la composición farmacéutica logra una alta eficacia farmacológica debido a una transferencia directa mejorada al cerebro y a un bajo efecto secundario debido a la supresión del efecto de primer paso hepático, además de ser no invasiva en términos de la forma de administración.

5 Las rifampicinas que llegan al cerebro consiguen la supresión de la formación o agregación de oligómeros de las proteínas causantes de la demencia, tales como amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), tau, TDP-43 y  $\alpha$ -sinucleína, o la desaparición de oligómeros formados o agregados de las proteínas causantes de la demencia en el caso de demencia degenerativa. Esto provoca el retardo en el desarrollo de la demencia o una mejora de los síntomas de la demencia (por ejemplo, la recuperación de las perturbaciones de la memoria a consecuencia de la regeneración de la sinapsis). En el caso de  
10 la demencia cerebrovascular, las rifampicinas que llegan al cerebro mejoran la enfermedad cerebrovascular mediante la acción neuroprotectora por medio de la acción antioxidante. Esto consigue una mejora en los síntomas de la demencia.

### Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describirá más específicamente al mostrar ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

[Ejemplo de prueba]

En el presente ejemplo de prueba, se administró al ratón mostrado en la tabla 1 una composición de administración que contenía o no rifampicina todos los días durante 1 mes en la dosificación y administración mostradas en la tabla 1.

20 (Objetivo de administración)

Se pararon ratones APP<sub>OSK</sub> macho (Tomiyama *et al.* J Neurosci. 2010; 30:4845-56) de 11 meses de edad. Los ratones APP<sub>OSK</sub> pesan aproximadamente 30 g. Los 60 ratones APP<sub>OSK</sub> se clasificaron en cinco grupos del A al E, conteniendo cada uno 12 ratones. Por separado, se prepararon 12 ratones de referencia (crías de la misma camada sin Tg) nacidos en el mismo mes. Cabe señalar que el ratón APP<sub>OSK</sub> es un ratón transgénico de la proteína precursora amiloidea (APP) (modelo de la enfermedad de Alzheimer) y muestra acumulación de proteína amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ).

25 (Composición de la administración)

En una solución de carboximetilcelulosa (CMC; Sigma-Aldrich, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja viscosidad, C5678) al 0,5 % p/v, se suspendió un fármaco de rifampicina (RFP; Sigma-Aldrich, rifampicina  $\geq$  97 % (HPLC), en polvo, otro nombre: 3-(4-metilpiperaziniliminometil)rifamicina SV, rifamicina AMP, rifampicina, R3501) en una cantidad  
30 que será la dosificación mostrada en el ejemplo comparativo 1, ejemplos 1 a 2 y ejemplo de referencia 3 en la tabla 1 para preparar una composición de administración.

(Método de administración)

La administración se realizó sin anestesia usando una sonda oral para roedores para administración oral, un Pipetman (punta blanca) para administración nasal y una jeringa para inyección para administración subcutánea.

35 [Tabla 1]

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo de referencia 3
Dosificación por día	300 $\mu$ l de CMC	10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/300 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,05 mg/10 $\mu$ l de CMC	RFP 0,25 mg/300 $\mu$ l de CMC
Administración	Oral	Nasal	Oral	Nasal	Nasal	Subcutánea
Objetivo de administración	Sin Tg (de referencia)	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>	APP <sub>OSK</sub>

(Resultado 1 - Prueba de comportamiento)

Después de completar la administración, se sometió a los ratones (de 12 meses de edad) a una prueba de comportamiento y se comparó el efecto de la rifampicina sobre la función cognitiva murina. La prueba de comportamiento se realizó midiendo la memoria de referencia espacial del ratón usando un laberinto acuático de Morris según el método de Umeda *et al.* Brain 2016; 139:1568-86. Los ratones sometidos a la prueba de comportamiento fueron 12 ratones (ejemplo comparativo 1, ejemplo 1, ejemplo 2) y 11 ratones (ejemplo de referencia 1, ejemplo de

referencia 2, ejemplo de referencia 3) excluyendo el ratón que murió durante el periodo de administración.

El resultado de la prueba de comportamiento se muestra en la figura 1. En cualquiera de las modalidades de administración oral (oral), administración nasal (intranasal) y administración subcutánea (subcutánea), se confirmó una mejora de la perturbación de la memoria del ratón APP<sub>OSK</sub>. Sin embargo, el efecto de mejora fue imperfecto por administración oral (ejemplo comparativo 1). En contraste con esto, el efecto de mejora alcanzó el mismo nivel que en el ratón de referencia por administración nasal (ejemplo 1 y ejemplo 2) y por administración subcutánea (ejemplo de referencia 3). También se confirmó que el efecto de mejora por administración nasal fue mayor que en el caso de administración oral (ejemplo comparativo 1) incluso cuando la dosificación disminuyó a una quinta parte (0,05 mg/día) (ejemplo 2).

10 (Resultado 2 - Función hepática deteriorada)

Se tomaron muestras de sangre de los ratones después de finalizar la prueba de comportamiento y se separó el suero de la sangre para preparar una muestra de suero. Se midieron las enzimas hepáticas AST (GOT) y ALT (GPT) en la muestra de suero y se comparó el grado de función hepática deteriorada por la rifampicina.

15 Los resultados de las mediciones de las enzimas hepáticas se muestran en la tabla 2. En comparación con el ratón APP<sub>OSK</sub> al que se administró CMC (ejemplo de referencia 2), se observó una elevación significativa de AST que sugiere hepatotoxicidad en ratones a los que se administró RFP por vía oral (ejemplo comparativo 1). En contraste con esto, no se observó elevación como en el ejemplo comparativo 1 en el ratón al que se le administró por vía nasal (ejemplo 1, ejemplo 2). La ligera elevación de AST en el ratón al que se le administró por vía nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) es atribuible a que parte del fármaco administrado por vía intranasal fluye hacia la garganta y se absorbe a través del intestino delgado. A diferencia de la administración nasal en ratones, se considera que dicha deglución accidental ocurre poco en la administración nasal en seres humanos. En la administración subcutánea (ejemplo de referencia 3), no se observó elevación de AST. En cuanto a ALT, no se observaron cambios significativos en ningún método de administración.

[Tabla 2]

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo de referencia 3
	Sin Tg	APP <sub>OSK</sub>				
	CMC	CMC	Rifampicina (mg/día)			
			0,25	0,25	0,05	0,25
	Oral	Nasal	Oral	Nasal	Nasal	Subcutánea
	n = 10	n = 9	n = 12	n = 12	n = 11	n = 10
AST	74 ± 5	104 ± 13	248 ± 56*	189 ± 25	165 ± 32	72 ± 6
ALTA	29 ± 1	35 ± 3	39 ± 5	45 ± 5	40 ± 10	29 ± 2

25 Los valores de AST y ALT se indican mediante la media ± ETM (UI/I).

\*El valor de *p* de la diferencia entre los grupos de valores de AST de ratón sin Tg, ratón con Tg al que se le administró CMC y ratón con Tg al que se le administró por vía subcutánea fue inferior a 0,06.

En el ratón Ca57BL6, el valor normal de AST fue 68 ± 24 y el valor normal de ALT fue 30 ± 8.

(Resultado 3 - Tinción inmunohistológica)

30 Se extrajeron los cerebros de los ratones una vez finalizada la prueba de comportamiento y se compararon los efectos de la rifampicina sobre los oligómeros de Aβ, la sinaptofisina y la tau fosforilada mediante tinción inmunohistológica.

35 Según el procedimiento descrito en Umeda *et al.* Brain 2016; 139:1568-86, los oligómeros de Aβ (se considera que los oligómeros de Aβ provocan la fosforilación de tau y la reducción de la sinaptofisina), la sinaptofisina (proteína marcadora de la sinapsis) y la tau fosforilada se tiñeron mediante tinción inmunohistológica. Para teñir los oligómeros de Aβ, se usó el anticuerpo 11A1 (disponible en Immune-Biological Laboratories Co., Ltd.), y para teñir la sinaptofisina, se usó el anticuerpo SVP-38 (disponible en Sigma). Se usó el anticuerpo monoclonal de ratón PHF-1 (anticuerpo anti p-Ser396/404-tau, proporcionado por el Dr. Peter Davies, Escuela de Medicina Albert Einstein) para teñir la tau fosforilada. Después de la tinción, se cuantificaron los oligómeros de Aβ, la sinaptofisina y la tau fosforilada usando image-J de NIH.

40 La figura 2 muestra fotografías de tejidos de oligómeros de Aβ (oligómeros de Aβ) y sinaptofisina (sinaptofisina)

inmunoteñidos. En la figura 2, la sección superior muestra los tejidos CA3 del hipocampo y la sección inferior muestra los tejidos CA2/3 del hipocampo. En cualquiera de las modalidades de administración oral (ejemplo comparativo 1), administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) y administración subcutánea (ejemplo de referencia 3) de RFP, el oligómero de A $\beta$  que se había acumulado en el cerebro se redujo y la sinaptofisina que se había reducido se recuperó.

5 La figura 3 muestra el resultado de la cuantificación de oligómeros de A $\beta$  obtenida a partir del resultado de la inmunotinción de la figura 2. En cualquiera de las modalidades de administración oral (ejemplo comparativo 1), administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) y administración subcutánea (ejemplo de referencia 3) de RFP, los oligómeros de A $\beta$  se redujeron al menos al mismo nivel que en el ratón de referencia (ejemplo de referencia 1). Especialmente en comparación con la misma dosificación, el efecto de reducción de los oligómeros de A $\beta$  fue máximo  
10 en la administración nasal (ejemplo 1).

La figura 4 muestra el resultado de la cuantificación de sinaptofisina obtenida a partir del resultado de la inmunotinción de la figura 2.

En cualquiera de las modalidades de administración oral (ejemplo comparativo 1), administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) y administración subcutánea (ejemplo de referencia 3) de RFP, la sinaptofisina del hipocampo mostró  
15 tendencia a recuperarse. En particular, el efecto mediante administración oral (ejemplo comparativo 1) fue débil. Por otro lado, mediante administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) o administración subcutánea (ejemplo de referencia 3), se observó recuperación al mismo nivel que en el ratón de referencia (ejemplo de referencia 1). Asimismo, el resultado de la prueba de comportamiento también confirmó que el efecto por administración nasal fue mayor que por administración oral (ejemplo comparativo 1) incluso cuando la dosificación disminuyó a una quinta parte (0,05 mg/día)  
20 (ejemplo 2).

La figura 5 muestra fotografías de tejidos después de la inmunotinción de tau fosforilada. La figura 5 muestra el tejido CA2/3 del hipocampo. En cualquiera de las modalidades de administración oral (ejemplo comparativo 1), administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) y administración subcutánea (ejemplo de referencia 3) de RFP, la tau fosforilada que se había acumulado en el cerebro se redujo.

25 La figura 6 muestra el resultado de la cuantificación de tau fosforilada obtenida a partir del resultado de la inmunotinción de la figura 5. En cualquiera de las modalidades de administración oral (ejemplo comparativo 1), administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) y administración subcutánea (ejemplo de referencia 3) de RFP, la tau fosforilada del hipocampo mostró tendencia a reducirse. En particular, el efecto fue débil mediante administración oral (ejemplo comparativo 1) y, por otro lado, el efecto fue alto mediante administración nasal (ejemplo 1, ejemplo 2) o administración subcutánea (ejemplo de referencia 3). Además, en comparación con la misma dosificación, el efecto de reducción de la tau fosforilada fue mayor en la administración nasal (ejemplo 1).  
30

Estos resultados demostraron que, en la administración de rifampicina, la administración nasal es superior a la administración oral en el sentido de que la eficacia farmacológica es alta y el efecto secundario es bajo, y también la administración nasal es superior a la administración subcutánea puesto que no es invasiva. El periodo de administración de 1 mes en ratones que consigue tal efecto corresponde a aproximadamente 3,3 años en seres humanos. Por lo tanto, los resultados revelaron que la administración nasal de rifampicina es adecuada no solo para el tratamiento de la demencia, sino también para la prevención de la demencia porque la administración nasal de rifampicina es adecuada para administración a largo plazo. En el presente ejemplo, se mostraron dosis eficaces de 0,05 mg/animal/día (1,67 mg/kg/día) y 0,25 mg/animal/día (8,33 mg/kg/día) como dosis nasales para ratón (peso corporal: aproximadamente 30 g) y, a partir del resultado obtenido, se espera el efecto solo con una dosis de aproximadamente un 10 % de estas dosis. Además, se considera que es posible una administración a más largo plazo, se espera el efecto incluso con una dosis aún más baja (por ejemplo, 0,15 mg/kg/día) en consideración a dicha administración a largo plazo. En cambio, considerando que la dosis oral de rifampicina para seres humanos se prescribe en 450 a 600 mg/60 kg/día (de 7,5 a 10 mg/kg/día), y que el efecto se manifiesta en administración nasal incluso con una pequeña cantidad de una quinta parte de la administración oral, la mitad de la dosis convencional (por ejemplo, 3,75 mg/kg/día) sería naturalmente eficaz en la administración a seres humanos. Por consiguiente, en la administración a seres humanos, la dosis eficaz puede ser de 0,15 a 3,75 mg/kg/día.  
35  
40  
45

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración nasal, comprendiendo la composición farmacéutica, como ingrediente activo, rifampicinas seleccionadas del grupo que consiste en rifampicina, un derivado de rifampicina seleccionado del grupo que consiste en 3-formil-rifamicina SV, rifamicina S, rifamicina B, rifamicina SV y 25-desacetil-rifampicina, y una sal de rifampicina o dicho derivado de rifampicina, en donde
- 5
- (i) una dosis de rifampicinas es de 2 mg/kg/día o menos, o
  - (ii) la composición farmacéutica es una formulación líquida en la que las rifampicinas están disueltas o suspendidas, o una formulación sólida en polvo o granular que contiene las rifampicinas, y una dosis de las rifampicinas es de 3,75 mg/kg/día o menos, o 2 mg/kg/día o menos,
- 10
- siendo la composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la demencia.
2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, para su uso en la prevención de la demencia.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la demencia es la enfermedad de Alzheimer.

FIG. 1

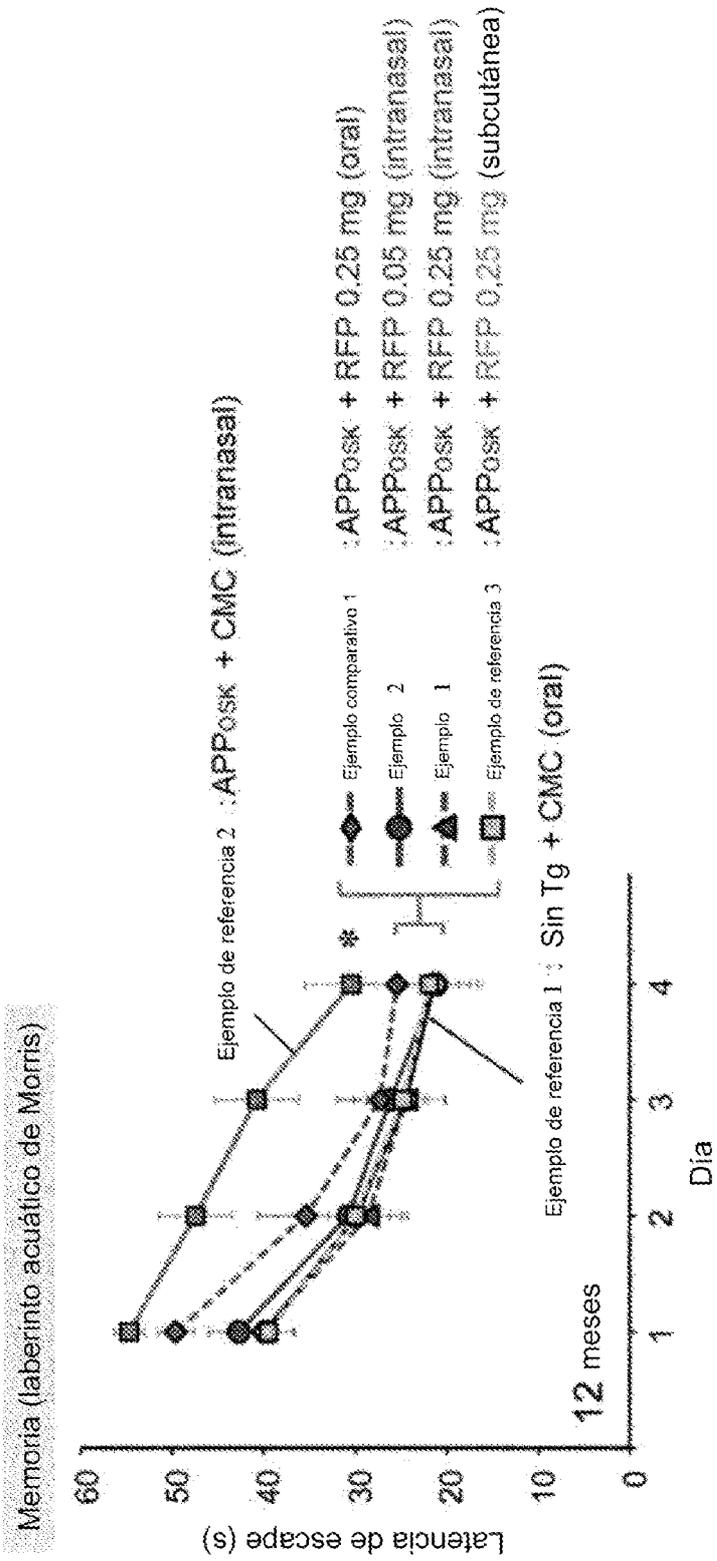


FIG. 2

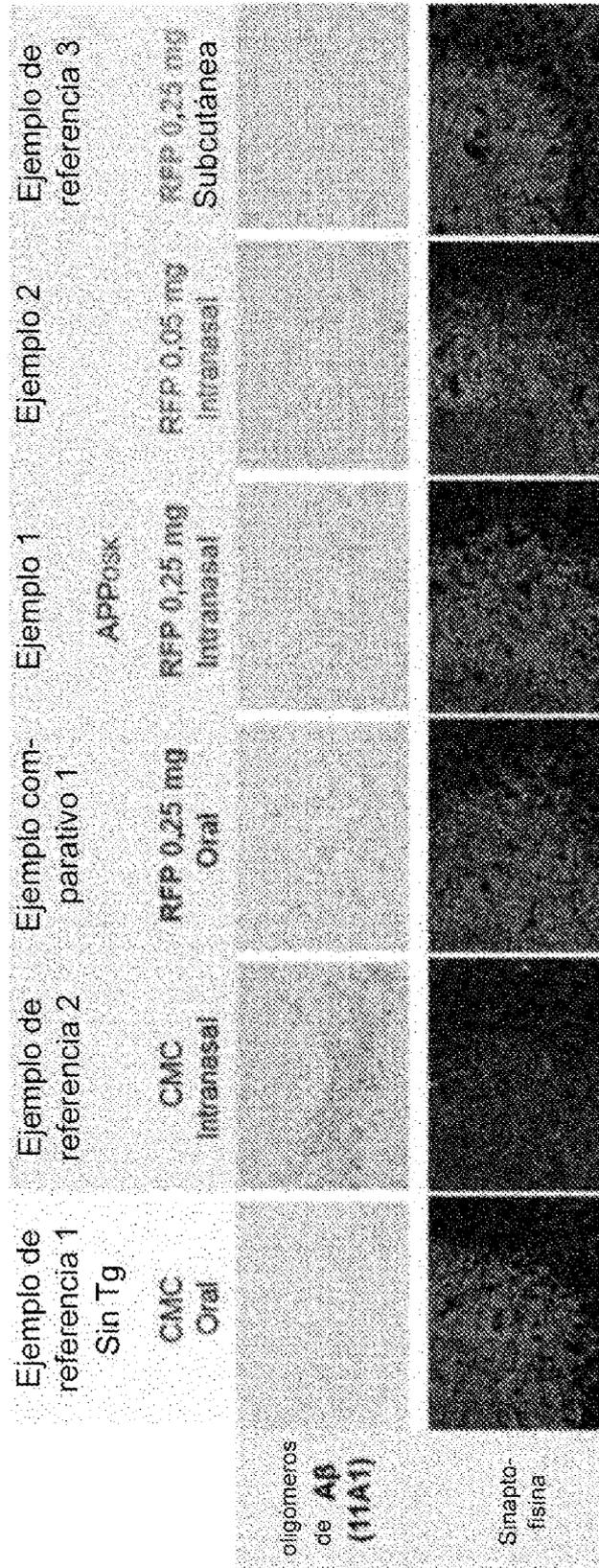


FIG. 3

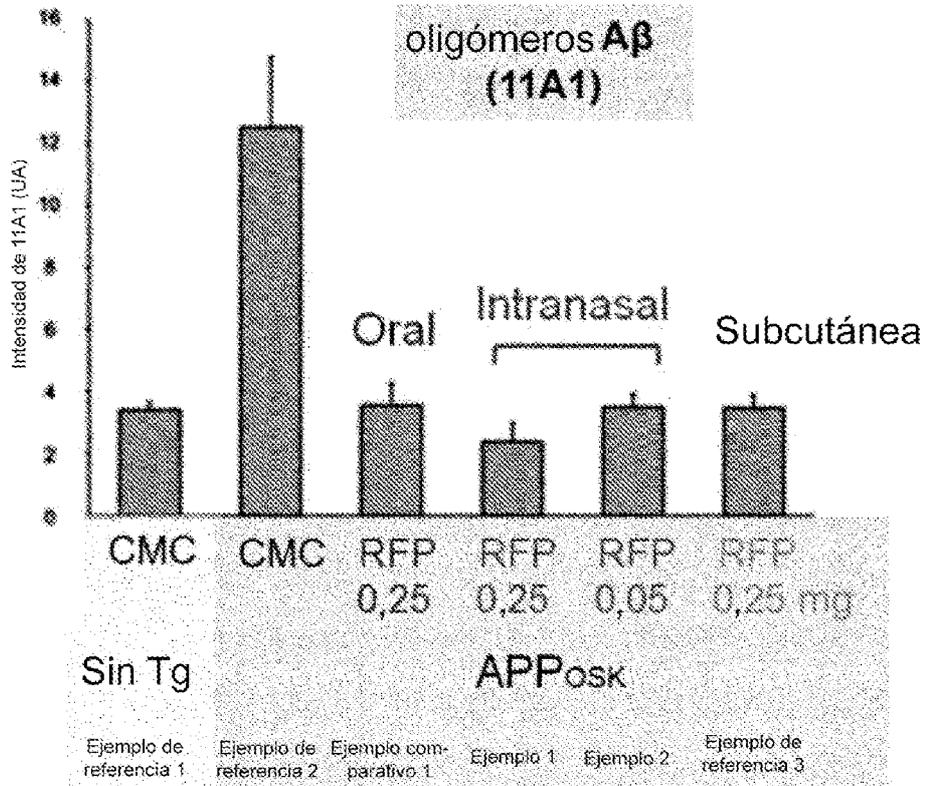


FIG. 4

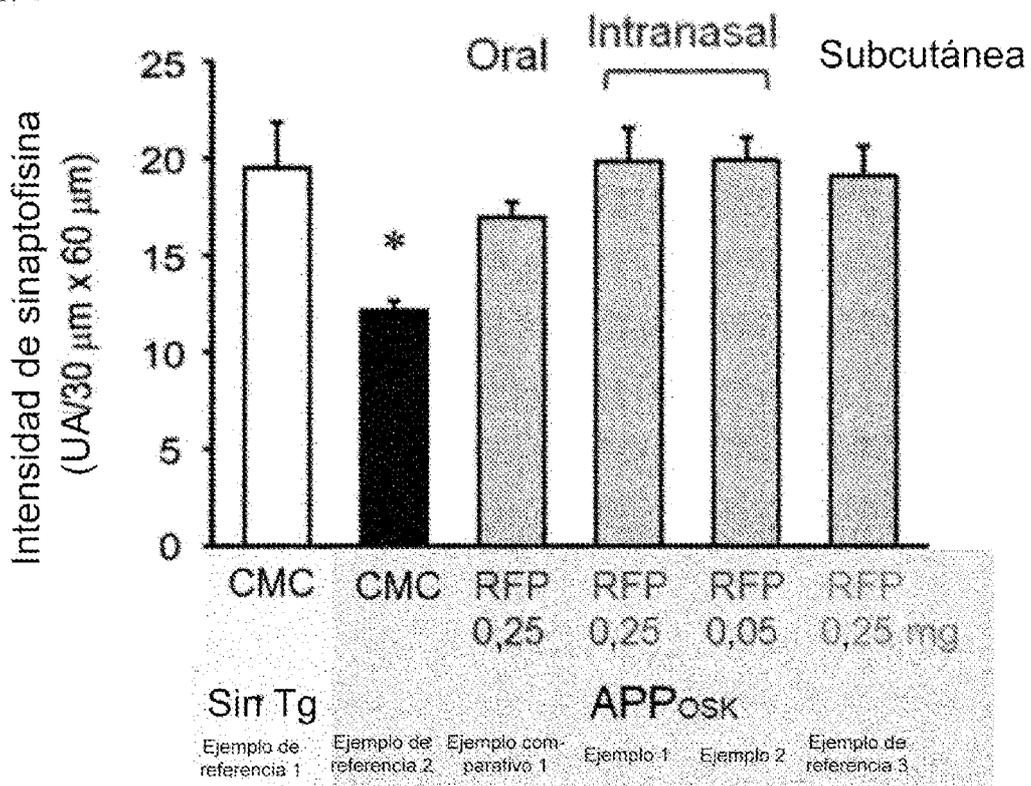


FIG.5

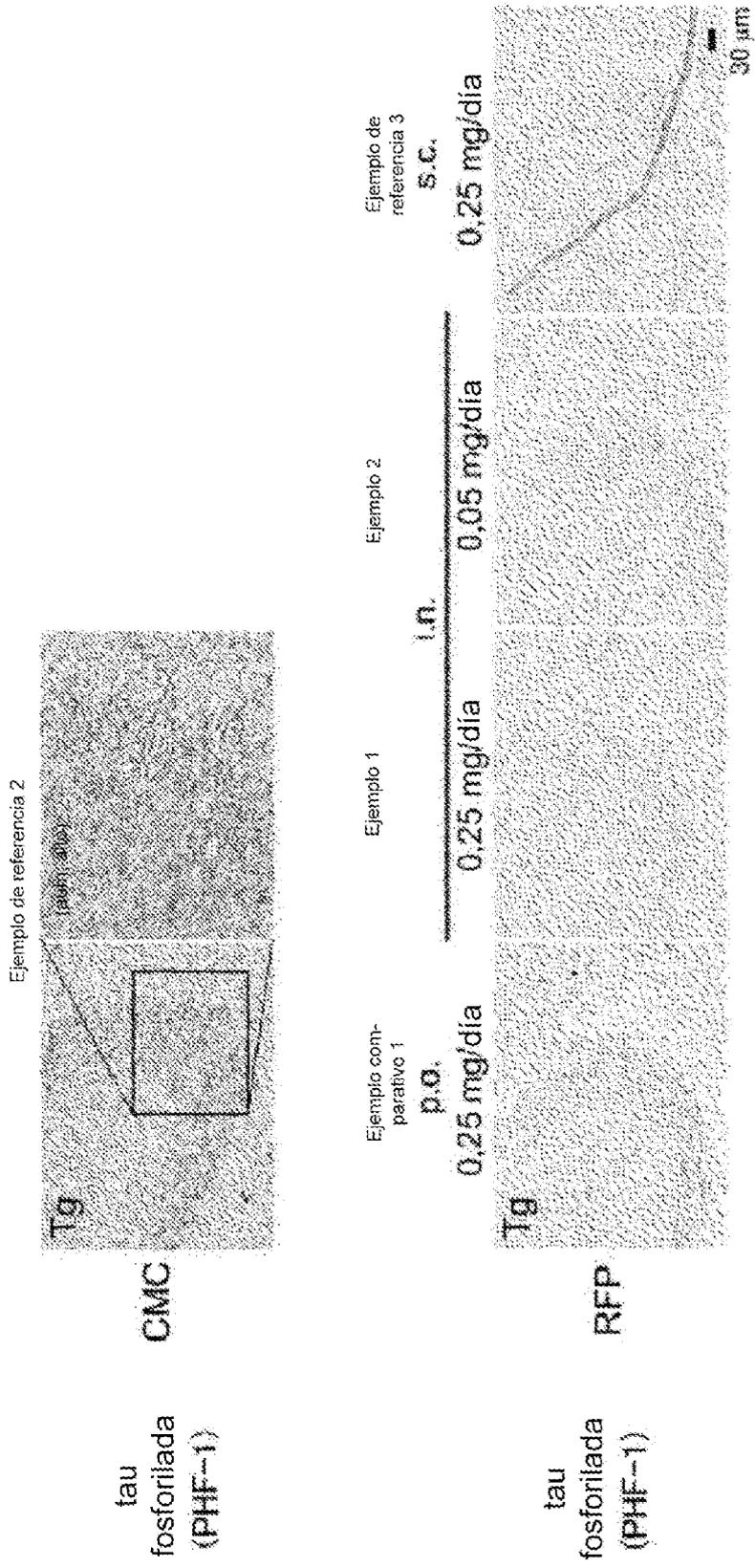


FIG. 6

