

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 175**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2008 E 08781498 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2187882**

54 Título: **Tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa progresiva con ibudilast**

30 Prioridad:

11.07.2007 US 929745 P
03.04.2008 US 42181

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

73 Titular/es:

MEDICINOVA, INC. (100.0%)
4350 LA JOLLA VILLAGE DRIVE, SUITE 950
SAN DIEGO, CA 92122, US

72 Inventor/es:

KALAFER, MICHAEL, E.;
LOCKE, KENNETH, W.;
MATSUDA, KAZUKO y
GAMMANS, RICHARD, E.

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 402 175 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

Tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa progresiva con ibudilast

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general a métodos para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas. En particular, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas progresivas y de sus síntomas asociados mediante la administración de ibudilast (3-isobutiril-2-isopropilpirazolo[1,5-a]piridina).

Antecedentes de la invención

[0002] La pequeña molécula ibudilast (3-isobutiril-2-isopropilpirazolo[1,5-a]piridina) es un inhibidor selectivo de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDEs) 3A, 4,10A1 y 11A1 (Gibson *et al.*, Eur J Pharmacol 538: 39-42, 2006). Ibudilast también actúa como un antagonista de leucotrieno D4, un antiinflamatorio, un antagonista de PAF y un agente vasodilatador (Thompson Current Drug Reports). Ibudilast está pensado para desempeñar una función neuroprotectora en el sistema nervioso central de mamíferos, supuestamente vía supresión de la activación de las células gliales (Mizuno *et al.*, Neuropharmacology 46: 404-411, 2004).

[0003] Ibudilast se ha usado mucho en Japón para aliviar síntomas asociados al derrame cerebral isquémico o al asma bronquial. En recientes ensayos clínicos, se ha investigado su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (News.Medical.Net; Pharmaceutical News, 2 Aug. 2005). Como se divulga en esta publicación, se esperaba que este ensayo clínico tratara la "EM recurrente-remite", sin embargo, no se menciona la esclerosis múltiple progresiva. En la patente estadounidense 6.395.747, ibudilast se describe como un tratamiento para la esclerosis múltiple, que generalmente se entiende que se refiere a la esclerosis múltiple recurrente y remitente, no a la esclerosis múltiple progresiva. La solicitud de patente de EEUU nº: 20060160843 divulga ibudilast para el tratamiento del dolor intermitente y a corto plazo, no obstante, este no es el dolor relacionado con una enfermedad neurodegenerativa progresiva.

[0004] Aunque hasta la fecha se ha informado del uso de ibudilast para varios casos diferentes, para el saber de los solicitantes, su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas ha permanecido inexplorado en gran medida hasta el momento.

35 Resumen de la invención

[0005] La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que las enfermedades neurodegenerativas progresivas se pueden tratar o prevenir con éxito mediante la administración de ibudilast. Utilizando modelos de enfermedades neurodegenerativas progresivas estándar, los inventores han descubierto que la administración sistémica de ibudilast es eficaz para prevenir y/o atenuar, si no eliminar, las enfermedades neurodegenerativas progresivas crónicas, tales como las asociados a varios síndromes.

[0006] Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona ibudilast para los usos definidos en las reivindicaciones.

[0007] Los sujetos humanos adecuados para ser seleccionados para el tratamiento incluyen los que sufren esclerosis múltiple progresiva primaria o progresiva secundaria.

[0008] En una o más formas de realización alternativas, ibudilast se administra en una cantidad de dosificación diaria que varía de aproximadamente 30 mg a 240 mg diarios, o de aproximadamente 30 mg a 180 mg diarios, 60 mg a 120 mg diarios o 20 a 80 mg diarios.

[0009] La cantidad de dosificación terapéutica se puede alcanzar mediante la administración una vez al día (es decir, en una dosis individual), dos veces al día (es decir, en dos dosis separadas), tres veces al día o se puede administrar como dosis múltiples durante un periodo de tiempo de diferentes días, semanas o incluso meses. Tal administración se lleva a cabo normalmente durante un periodo de tiempo efectivo para dar como resultado una desaceleración (una inhibición) o disminución (una reducción), e idealmente eliminación o incluso reversión, de una enfermedad neurodegenerativa progresiva. Ejemplares de periodos de tratamiento incluyen al menos aproximadamente 1 mes, de 1 a 3 meses, hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 12 meses o incluso más, tal como 24 meses o más. En una forma de realización particular, el tratamiento dura de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 52 semanas.

[0010] En una forma de realización preferida, la administración es durante un periodo de tiempo eficaz para dar como resultado la eliminación de la enfermedad neurodegenerativa progresiva. Tal periodo de tiempo puede ser de un mínimo de un año, durante al menos 20 meses o durante al menos dos años.

[0011] En otra forma de realización, ibudilast, cuando se administra individualmente o como parte de una terapia combinada, se administra sistémicamente o centralmente (p. ej., por administración intratecal, es decir, en el líquido cefalorraquídeo que rodea la médula espinal). Tal administración de ibudilast proporciona un mecanismo nuevo para atenuar enfermedades neurodegenerativas progresivas, potencialmente mediante la supresión de la activación glial.

5 [0012] Según otra forma de realización, ibudilast se administra sistémicamente, por ejemplo vía parenteral, enteral, oral, intravenosa, intranasal, sublingual u otras vías sistémicas, a un ser humano, objeto del tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas.

10 [0013] En otro aspecto, la invención proporciona una composición o combinación eficaz para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas. La composición comprende una combinación de: (i) ibudilast y (ii) al menos un agente adicional eficaz para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas, donde cada uno de los componentes bien está contenido en una composición única bien en una forma de dosificación (tal como en una mezcla), o está presente como una entidad separada o diferenciada (p. ej., en un kit).

15 [0014] Una composición de la invención puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 [0015] En otro aspecto, la invención abarca un kit que comprende una combinación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas o un síndrome relacionado, que comprende (i) ibudilast y (ii) al menos un agente adicional eficaz para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas, para su uso separado, secuencial o simultáneo.

25 [0016] Cada una de las características de la invención descritas en este caso se aplica a todas y cada una de las formas de realización tal y como se describen en este caso, a menos que se indique lo contrario.

[0017] Los objetos, las ventajas y las características nuevas adicionales de la invención se expondrán en la descripción que sigue, y en parte, se harán aparentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de lo siguiente, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención.

30 Breve descripción de las figuras

[0018] La figura 1 muestra el cambio de porcentaje en el volumen cerebral de los pacientes que están en ensayo clínico de fase II. Los pacientes a los que se les administró 60 mg diarios de ibudilast tenían un promedio de 0,79% de pérdida de volumen cerebral, mientras que los pacientes a los que se les administró un placebo tenían una pérdida de volumen cerebral de 1,2% durante un periodo de tratamiento de 1 año. Este es un resultado estadísticamente significativo, con un valor p de 0,0352.

40 [0019] La figura 2 muestra una reducción importante en la pérdida de volumen cerebral ($p=0,04$), medida por escáner de imagen por resonancia magnética (MRI) craneal, observada después de 12 meses en pacientes con EM tratados con 60 mg diarios de MN-166 en comparación con el placebo. Se observó un efecto similar en los pacientes recurrentes-remitentes.

45 [0020] La figura 3 muestra los resultados de un ensayo clínico en el que los pacientes que recibieron placebo durante los primeros 12 meses del ensayo se eligieron de forma aleatoria para recibir 30 o 60 mg de MN-166 al día (mantenido el doble ciego) durante los segundos 12 meses del ensayo; los pacientes que recibieron 30 o 60 mg de MN-166 al día durante los primeros 12 meses se mantuvieron con la dosis asignada durante los segundos 12 meses del ensayo. Los resultados del ensayo mostraron que la importante reducción de la pérdida de volumen cerebral ($p=0,04$), medida por escáner de formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) craneal, observada después de 12 meses en pacientes tratados con 60 mg diarios de MN-166 con respecto al placebo (Figura 2) se volvió a demostrar en el año 2 y fue significativamente menor ($p=0,030$) en los pacientes que recibieron 60 mg al día de MN-166 durante 24 meses en comparación con los otros grupos de tratamiento (placebo durante 12 meses, 30 mg de MN-166 durante 12 meses; placebo durante 12 meses, 60 mg MN-166 durante 12 meses; 30 mg durante 24 meses).

55 Descripción detallada de la invención

[0021] La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo; A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11 th Ed., 2005, The Merck Manual, 18th edition, 2007, and The Merck Manual of Medical Information 2003.

[0022] Todas las publicaciones citadas en la presente, incluidos los artículos, el FDA Orange Book (disponible en el sitio web de la FDA), libros, manuales, artículos de prensa, patentes y solicitudes de patente, bien *supra* bien *infra*, se incorporan a la presente por referencia en su integridad.

5 Definiciones

[0023] Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a vías de administración o poblaciones de pacientes particulares y similares, ya que éstos pueden variar, como se entenderá a partir de la descripción y las figuras adjuntas.

10 [0024] Debe destacarse que, como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones previstas, las formas singulares "un", "una", "el" y " la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dictamine claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un fármaco" incluye tanto un único fármaco como dos o más del mismo fármaco o de diferentes fármacos, la referencia a "un excipiente opcional" se refiere a un único excipiente opcional
15 así como a dos o más del mismo excipiente o de excipientes diferentes opcionales y similares.

[0025] Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones descritas a continuación.

20 [0026] "Excipiente o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que se puede incluir opcionalmente en las composiciones de la invención y que no produce efectos toxicológicos adversos significativos para el paciente.

25 [0027] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otras, sales de aminoácidos, sales preparadas con ácidos inorgánicos, tales como sales de cloruro, sulfato, fosfato, difosfato, bromuro y nitrato, o sales obtenida a partir de la forma de ácido inorgánico correspondiente de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, hidrocioruro, etc., o sales preparadas con un ácido orgánico, tales como sales de malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, etilsuccinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, benzoato, ascorbato para-toluenosulfonato, palmoato, salicilato y estearato, al igual que estolato, gluceptato y lactobionato. De forma similar, las sales que contienen cationes
30 farmacéuticamente aceptables incluyen, pero de forma no limitativa, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio (incluyendo amonio sustituido).

35 [0028] "Molécula activa" o "agente activo", como se describe en este caso, incluyen cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materiales o mezcla que proporcione algún efecto farmacológico, frecuentemente beneficioso, que se pueda demostrar *in-vivo* o *in vitro*. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, nutricéuticos, fármacos, vacunas, anticuerpos, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Como se utilizan en este caso, los términos incluyen además cualquier sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produzca un efecto sistémico o localizado en un paciente.

40 [0029] "Sustancialmente" o "esencialmente" significa casi totalmente o completamente, por ejemplo, 95% o más de alguna cantidad dada.

45 [0030] "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye ejemplos en los que la circunstancia ocurre y ejemplos en los que no.

50 [0031] Por "enfermedad neurodegenerativa progresiva" se entiende cualquier enfermedad neurodegenerativa que esté en estado progresivo, o que tenga características progresivas y no esté solamente en estado de recurrencia y episodios de remisión. Un estado progresivo es un empeoramiento de los síntomas en el tiempo. Generalmente, los síntomas empeoran a una velocidad gradual.

[0032] El término "sistema nervioso central" o "SNC" incluye todas las células y tejidos del cerebro y de la médula espinal de un vertebrado. Así, el término incluye, pero no está limitado a, células neuronales, células gliales, astrocitos, líquido cefalorraquídeo (LCR), espacios intersticiales y similares.

55 [0033] "Células gliales" se refiere a varias células del sistema nervioso central (SNC) también conocidas como microglía, astrocitos y oligodendrocitos.

60 [0034] Los términos, "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan de forma intercambiable en este caso y se refieren a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero de forma no limitativa, murinos, roedores, simios, seres humanos, animales de granja, animales deportistas y animales domésticos.

65 [0035] Los términos "cantidad farmacológicamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición o agente, como se proporcionan en este caso, se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de la composición o agente para proporcionar la respuesta deseada, tal como una reducción o inversión de enfermedades neurodegenerativas progresivas. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de las especies, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el fármaco o

fármacos particulares empleados, el modo de administración y similares. Una cantidad "eficaz" apropiada, en cualquier caso individual, puede ser determinada por un experto en la materia utilizando experimentación rutinaria, sobre la base de la información proporcionada en el presente documento.

5 [0036] El término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad dada, pretende abarcar desviaciones de más o menos un cinco por ciento.

10 [0037] "Enfermedad neurodegenerativa progresiva" se refiere a cualquier enfermedad neurodegenerativa que esté en estado progresivo (esto es, que esté empeorando en comparación con un nivel de referencia) o que tenga tales características progresivas. Así, un estado progresivo es un empeoramiento de los síntomas en el tiempo y puede ser precipitado o gradual. Según la invención, las enfermedades neurodegenerativas progresivas incluyen formas progresivas de esclerosis múltiple con exclusión de la esclerosis múltiple recurrente/remitente.

15 [0038] Hay cuatro tipos reconocidos de esclerosis múltiple: (1) esclerosis múltiple recurrente/remitente (esclerosis múltiple RR), (2) esclerosis múltiple progresiva secundaria (esclerosis múltiple PS), (3) esclerosis múltiple progresiva recurrente (esclerosis múltiple PR) y (4) esclerosis múltiple progresiva primaria (esclerosis múltiple PP). La esclerosis múltiple RR no se considera incluida dentro del alcance de las reivindicaciones, pero las demás formas de esclerosis múltiple, es decir, la esclerosis múltiple PS, esclerosis múltiple PR y esclerosis múltiple PP se consideran un aspecto de la presente invención. En todos los tipos de EM progresiva hay una pérdida de función en el tiempo independientemente de las recurrencias.

25 [0039] La "esclerosis múltiple recurrente/remitente (esclerosis múltiple RR)" se caracteriza por recurrencias (también conocidas como exacerbaciones) durante las cuales pueden aparecer síntomas nuevos y los viejos pueden resurgir o empeorar. Las recurrencias están seguidas de períodos de remisión, durante los cuales la persona se recupera total o parcialmente de los déficits adquiridos durante la recurrencia. Las recurrencias pueden durar días, semanas o meses y la recuperación puede ser lenta y gradual o casi instantánea. A la gran mayoría de la gente que presenta esclerosis múltiple se le diagnostica primero la recurrente/remitente. Esto sucede por lo general cuando tienen veinte o treinta años, aunque se conocen diagnósticos más tempranos o más tardíos. Aproximadamente el doble de mujeres que de hombres presentan esta variedad.

30 [0040] En la "esclerosis múltiple progresiva secundaria (esclerosis múltiple PS)", una persona que inicialmente tenía una esclerosis múltiple recurrente/remitente empieza a desarrollar un deterioro gradual de la función nerviosa, con o sin recurrencias. Después de unos años, mucha gente que ha tenido esclerosis múltiple recurrente/remitente pasará a una fase progresiva secundaria de la enfermedad. Esta se caracteriza por un empeoramiento gradual de la enfermedad entre recurrencias. En las fases tempranas de la progresiva secundaria, la persona puede experimentar aún algunas recurrencias pero después de un tiempo éstas se convierten en una progresión general. A menudo las personas no vuelven a su nivel funcional previo después de una recurrencia. Las personas que tienen progresiva secundaria pueden tener días o semanas buenos y malos, pero aparte de alguna remisión seguida de episodios recurrentes, no tienen una recuperación real. Después de 10 años, el 50% de las personas con esclerosis múltiple recurrente/remitente habrá desarrollado la progresiva secundaria. En 25 a 30 años, esta cifra habrá alcanzado el 90%.

45 [0041] La "esclerosis múltiple progresiva recurrente (esclerosis múltiple PR)" muestra una progresión clara en el nivel de discapacidad desde el momento en el que empezaron los síntomas por primera vez, pero con episodios de recurrencias claras que pueden o no estar asociados a cierta recuperación después del episodio agudo. Esta forma de esclerosis múltiple sigue un curso progresivo desde la aparición, salpicada de recurrencias. Existe una recuperación significativa inmediatamente después de una recurrencia, pero entre recurrencias hay un empeoramiento gradual de los síntomas.

50 [0042] La "esclerosis múltiple progresiva primaria (esclerosis múltiple PP)" se caracteriza por una progresión gradual de la enfermedad desde su aparición sin remisiones ni recurrencias de ningún tipo. Puede haber períodos de estabilización de la actividad de la enfermedad y, como con la progresiva secundaria, puede haber días o semanas buenos y malos. La esclerosis múltiple PP se diferencia de la recurrente/remitente y de la progresiva secundaria en que la aparición suele ser a finales de la treintena o principios de la cuarentena, los hombres tienen las mismas posibilidades de desarrollarla que las mujeres y la actividad inicial de la enfermedad es en la médula espinal y no en el cerebro. La esclerosis múltiple progresiva primaria suele emigrar al cerebro, pero es menos posible que dañe áreas cerebrales que la recurrente/remitente o la progresiva secundaria, por ejemplo, es menos posible que las personas con progresiva primaria desarrollen problemas cognitivos.

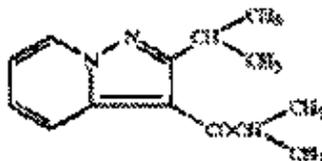
60 [0043] El "tratamiento" de las enfermedades neurodegenerativas progresivas incluye detener el desarrollo o revertir el síntoma de una enfermedad neurodegenerativa progresiva.

[0044] El "daño axonal o neuronal persistente" incluye el daño de neuronas a largo plazo o permanente, tal como cuando las neuronas mueren y desaparecen.

[0045] El "agujero negro persistente" se define como una lesión hipointensa. Los agujeros negros o áreas oscuras de un escáner de imágenes por resonancia magnética (MRI) ponderada en T1, muestran pérdida de mielina y pérdida de axones. Como podrá apreciar un experto en la técnica, un escáner ponderado en T1 usa un tiempo de relajación longitudinal, un tiempo de relajación corto (TR) y un tiempo de eco corto (TE) (TR < 1000msec, TE < 30msec).

Ibudilast

[0046] Los métodos de la invención para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas se basan en la administración de la molécula ibudilast. Ibudilast es un fármaco de molécula pequeña (peso molecular de 230,3) con la estructura que se muestra a continuación.



[0047] Ibudilast también está disponible bajo la identificación de ChemBank 3227, n° de CAS: 50847-11-5 y el número de referencia del manual de Beilstein 5-24-03-00396. Su fórmula molecular corresponde a C₁₄H₁₈N₂O. Ibudilast también se conoce por varios nombres químicos que incluyen: 2-metil-1-(2-(1-metiletil)pirazolo(1,5-a)piridin-3-il)1-propanona; 3-isobutil-2-isopropilpirazolo(1,5-a) piridina]; y 1-(2-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona. Otros sinónimos de ibudilast incluyen Ibudilastum (latín), BRN 0656579; KC-404 y MN-166. Su nombre comercial es Ketas®. Ibudilast, como se denomina en este caso, se utiliza para incluir cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, formas de profármaco (p. ej., el cetal correspondiente), solvatos y similares, como sea apropiado para su uso en su formulación destinada a la administración.

[0048] Ibudilast es un inhibidor selectivo de fosfodiesterasas de nucleótido cíclico (PDEs) 3A, 4, 10A1 y 11A1 (Gibson *et al.*, Eur J Pharmacol 538: 39-42,2006), y también se ha informado de que tiene actividades antagonistas de leucotrieno D4 y de PAF. Su perfil parece eficazmente anti-inflamatorio en comparación con otros inhibidores de PDE y agentes anti-inflamatorios. Las PDEs catalizan la hidrólisis del enlace de fosfoéster en el carbono 3' para producir el correspondiente 5'-monofosfato nucleótido. De este modo regulan las concentraciones celulares de nucleótidos cíclicos. Dado que los receptores extracelulares para muchas hormonas y neurotransmisores utilizan nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros, las PDEs también regulan respuestas celulares para estas señales extracelulares. Hay al menos ocho clases de PDEs: PDEs dependientes de Ca₂₊/calmodulina (PDE1); PDEs estimuladas por cGMP (PDE2); PDEs inhibidas por cGMP (PDE3); PDEs específicas de AMPc (PDE4); PDEs de unión a cGMP (PDE5); PDEs fotoreceptoras (PDE6); PDEs específicas de AMPc de alta afinidad, (PDE7); y PDEs específicas de cGMP de alta afinidad (PDE9). Ibudilast actúa para suprimir la inflamación actuando en las células inflamatorias (p. ej., células gliales) dando como resultado la supresión del mediador proinflamatorio y la liberación del mediador neuroreactivo. Ibudilast también puede suprimir la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1β; de TNF-α) y puede mejorar la producción de las citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10). Referencias relacionadas con lo anterior incluyen las siguientes: Obernolte, R., *et al.* (1993) "The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE IV) reveals a multigene family" Gene 129: 239-247; Rile, G., *et al.* (2001) "Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells" Thromb. Res. 102: 239-246; Souness, J. E., *et al.* (1994) "Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone" Br. J. Pharmacol. 111: 1081-1088; Suzumura, A., *et al.* (1999) "Ibudilast suppresses TNF.alpha. production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS" Brain Res. 837: 203-212; Takuma, K., *et al.* (2001) "Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model" Br. J. Pharmacol. 133: 841-848.

[0049] Como se ha declarado previamente, la referencia a cualquiera o varios de los fármacos descritos en este caso, en particular ibudilast, tiene la intención de abarcar, donde sea de aplicación, todos y cada uno de los enantiómeros, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, profármacos, formas de sal farmacéuticamente aceptables, hidratos (p. ej., monohidratos, dihidratos, etc.), solvatos, formas físicas diferentes (p. ej., sólidos cristalinos, sólidos amorfos), metabolitos y similares.

Método de administración

[0050] Como se ha expuesto anteriormente, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto humano que sufre una enfermedad neurodegenerativa progresiva mediante la administración de una dosificación terapéuticamente eficaz de ibudilast. Tal administración es eficaz para reducir la cantidad de enfermedad neurodegenerativa progresiva que experimenta el sujeto, es decir, para dar como resultado una atenuación importante o incluso una reversión de la enfermedad neurodegenerativa progresiva, como se demuestra en los Ejemplos anexos. Ibudilast se administra preferiblemente en una cantidad de dosificación diaria que varía de aproximadamente 30 mg a 240 mg diarios, o de aproximadamente 30 mg a 180 mg diarios o 60 mg a 120 mg diarios.

[0051] El método puede incluir, en casos determinados, una fase de selección de un sujeto que experimenta enfermedades neurodegenerativas progresivas antes de administrarle ibudilast. Tales sujetos normalmente se seleccionan de entre los que sufren: esclerosis múltiple progresiva primaria o progresiva secundaria, excluyendo la esclerosis múltiple recurrente, remitente.

[0052] Ibudilast también se puede administrar en combinación con un agente adicional eficaz para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas. En una forma de realización preferida, tal agente posee un mecanismo de acción diferente del de ibudilast. Ejemplos de agentes incluyen inhibidores de colinesterasa (p. ej., Razadyne® (anteriormente conocido como Reminyl®) (galantamina), Exelon® (rivastigmina), Aricept® (donepezilo) y Cognex® (tacrina)), inhibidores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (p. ej., Namenda® (memantina)), preparaciones de levodopa (p. ej., levodopa/carbidopa (Sinemet® o Atamet®), levodopa/benserazida (Madopar®), levodopa/carbiopa (Sinemet CR®), levodopa/benserazida (Madopar HBS®), carbidopa/levodopa/entacapona (Stalevo®)), inhibidores de catecol-O-metil transferasa (COMT) (p. ej., entacapona (Comtan®), tolcapona (Tasmar®)), agonistas de dopamina (p. ej., bromocriptina (Parlodel®), pergolida (Permax®), pramipexol (Mirapex®), ropinirol (Requip®), cabergolina (Dostinex®), apomorfina (Apokyn®), lisurida (Dopergine®)), fármacos moduladores de la inmunidad (p. ej., interferón beta-1a (Avonex®; Rebif®), interferón beta-1b (Betaseron®), acetato de glatirámico (Copaxone®), natalizumab (Tysabri®)), fármacos inmunodepresores/quimioterápicos (p. ej., mitoxantrona (Novantrone®), azatioprina (Imuran®), cladribina (leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan®), ciclosporina-A, metotrexato), medicaciones orales para esclerosis múltiple recurrente-remitente (fingolimod (FTY720), BG12, laquinimod, teriflunomida), etc.

[0053] Los métodos preferidos para la administración de formulaciones terapéuticas basadas en ibudilast para el tratamiento de enfermedades neuropáticas progresivas incluyen la administración sistémica y localizada. Tales vías de administración incluyen, pero de forma no limitativa, la vía oral, intraarterial, intratecal, intraespinal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal e inhalación.

[0054] Más particularmente, una formulación basada en ibudilast de la presente invención se puede administrar para terapia por cualquier vía adecuada, incluyendo, sin limitación, la oral, rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica, en aerosol, sublingual y bucal), vaginal, parenteral, (incluida la subcutánea, intravenosa, intramuscular e intradérmica), intratecal y pulmonar. La vía preferida, por supuesto, variará según el estado y la edad del receptor, el síndrome particular que se esté tratando y la combinación específica de fármacos empleados.

[0055] Una composición de ibudilast de la invención, cuando comprende más de un agente activo, se puede administrar como una composición de combinación única que incluye una combinación de ibudilast y al menos un agente activo adicional eficaz para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas. En cuanto a la adaptabilidad del paciente y la facilidad de administración, se prefiere este método dado que los pacientes frecuentemente son reacios a tomar varias píldoras o formas de dosificación, a menudo varias veces al día, durante el periodo de tratamiento. Alternativamente, aunque menos preferible, la combinación de la invención se administra en formas separadas de dosificación. En los casos en los que los fármacos que comprenden la composición terapéutica de la invención se administran como formas separadas de dosificación y se requiere coadministración, ibudilast y cada uno de los agentes activos adicionales se pueden administrar simultáneamente, consecutivamente en cualquier orden o separadamente.

Dosificaciones

[0056] Las cantidades terapéuticas se puede determinar de forma empírica y variarán según la condición particular que se esté tratando, el sujeto y la eficacia y la toxicidad de cada uno de los agentes activos que contiene la composición. La dosis real que se debe administrar variará dependiendo de la edad, el peso y el estado general del sujeto, así como de la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el criterio del profesional de la salud y de la combinación particular que se esté administrando.

[0057] Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser determinadas por los expertos en la técnica y estarán ajustadas a las necesidades de cada caso particular. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de ibudilast variará desde una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 a 200 mg/día, más preferiblemente será una cantidad entre 1-240 mg/día, 30- 240 mg/día, 1-120 mg/día, 30-120 mg/día, administrada como una dosis única o como varias dosis. Las cantidades de dosificación preferidas incluyen dosis mayores de aproximadamente 10 mg BID o TID. Es decir, una cantidad de dosificación preferida es mayor de aproximadamente 20 mg/día o mayor de 30 mg/día. Las cantidades de dosificación se pueden seleccionar de: 30 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día o 120 mg/día o más. Dependiendo de la cantidad de dosificación y condición precisa que se va a tratar, la administración puede ser de una, dos o tres veces diarias durante un periodo de tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años, y puede ser incluso para el resto de la vida del paciente. Los regímenes de dosificación ilustrativos durarán un periodo de al menos aproximadamente una semana, 1-4 semanas, 1-3 meses, 1-6 meses, 1-52 semanas, 1-24 meses o más.

[0058] En términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada de la invención o agente activo se puede administrar en diferentes horarios de dosificación, dependiendo de la decisión del terapeuta, las necesidades

del paciente, etcétera. Los expertos en la técnica sabrán cuál es horario de dosificación específico o éste se puede determinar de forma experimental usando métodos de rutina. Ejemplos de horarios de dosificación incluyen, sin limitación, la administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, etcétera.

Métodos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas

[0059] Ibudilast es un potente supresor de la activación glial (Mizuno *et al.* (2004) *Neuropharmacology* 46: 404-411). En una manera dosisdependiente, se ha demostrado que ibudilast suprime la producción de óxido nítrico (NO), especies de oxígeno reactivo, interleuquina (IL)-1.β., IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) y que mejora la producción de la citocina inhibitoria, IL-10, así como otros factores neurotróficos, incluyendo factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado de glía (GDNF) y neurotrofina (NT)-4 en la microglía activada. De este modo, la neuroprotección mediada por ibudilast resultó ser principalmente debida a la inhibición de los mediadores inflamatorios y la sobrerregulación de los factores neurotróficos.

[0060] Ibudilast cruza la barrera hematoencefálica cuando se administra sistémicamente (Sugiyama *et al.* (1993) *No To Shinkei* 45(2): 139-42; FIG. 5), eliminando así la necesidad de métodos más invasivos de administración para acceder a los sitios centrales de las enfermedades neurodegenerativas progresivas.

[0061] Como se muestra en Ejemplo 1, los inventores de la presente invención hicieron el sorprendente descubrimiento en un ensayo clínico en humanos de que la administración de ibudilast puede reducir la pérdida del volumen cerebral en pacientes que sufren una aflicción que hace que el volumen cerebral se contraiga. Sin deseo de limitación por una teoría particular, los presentes inventores creen que ibudilast, administrado según las presentes reivindicaciones, provocará una ralentización o una reversión de la pérdida de volumen cerebral debida a la atrofia y la muerte de neuronas en una enfermedad neurodegenerativa progresiva que hace que el cerebro se contraiga; estos cambios se pueden rastrear en imágenes de CT o MR cerebral. Este descubrimiento de la ralentización o reversión de la contracción del volumen cerebral tiene una aplicación importante para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas progresivas descrito en esta solicitud.

Modelos animales

[0062] La capacidad de ibudilast para tratar enfermedades neuropáticas progresivas se puede evaluar mediante cualquiera de los modelos de enfermedad neuropática progresiva estándar conocidos en la técnica. Ejemplos de tales modelos se describen en: *Animal Models of Neurological Disease: Neurodegenerative Diseases (Neuromethods)* by Alan A. Boulton, Glen B. Baker, and Roger F. Butterworth (1992); *Handbook of Laboratory Animal Science, Second Edition: Volumes I-III (Handbook of Laboratory Animal Science)* by Jann Hau (Editor), Jr., Gerald L. Van Hoosier (Editor). (2004); *Animal Models of Movement Disorders* by Mark LeDoux (Editor), (2005); y *Animal Models of Cognitive Impairment (Frontiers in Neuroscience)* (2006) by Edward D. Levin (Editor), Jerry J. Buccafusco (Edit or).

Formulaciones de la invención

[0063] Además de incluir ibudilast, una formulación terapéutica de la invención puede contener opcionalmente uno o más componentes adicionales, tal y como se describe a continuación.

Excipientes/portadores

[0064] Además de ibudilast, las composiciones de la invención para tratar enfermedades neurodegenerativas progresivas pueden comprender también uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de excipientes incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), aceite de ricino hidrogenado (HCO), cremóforos, carbohidratos, almidones (p. ej., almidón de maíz), sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, ligantes/sustancias de relleno, tensioactivos, lubricantes (p. ej., calcio o estearato de magnesio), deslizantes tales como talco, desintegrantes, diluyentes, tampones, ácidos, bases, revestimientos de película, combinaciones de los mismos y similares.

[0065] Una composición de la invención puede incluir uno o más carbohidratos tales como un azúcar, un azúcar derivado tal como un alditol, ácido aldónico, un azúcar esterificado y/o un polímero de azúcar. Excipientes de carbohidratos específicos incluyen, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranas, almidones y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), sorbitol de piranosil, mioinositol y similares.

[0066] También son adecuados para su uso en las composiciones de la invención la patata y los almidones a base de maíz tales como glicolato de almidón de sodio y almidón modificado directamente comprimible.

[0067] Otros excipientes representativos incluyen sal inorgánica o tampones tales como ácido cítrico, cloruro sódico, cloruro de potasio, sulfato de sodio, nitrato de potasio, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico y combinaciones de los mismos.

5 [0068] Una composición que contiene ibudilast de la invención también puede incluir un agente antimicrobiano, por ejemplo, para evitar o disuadir el crecimiento microbiano. Ejemplos no limitativos de agentes antimicrobianos adecuados para la presente invención incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol de feniletilo, nitrato fenilmercúrico, timersol y combinaciones de los mismos.

10 [0069] Una composición de la invención también puede contener uno o más antioxidantes. Los antioxidantes se utilizan para prevenir la oxidación, previniendo de este modo el deterioro del fármaco o fármacos o de otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbil, guayacol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito sódico, sulfoxilato de sodio formaldehído, metabisulfito de sodio y combinaciones de los mismos.

15 [0070] Excipientes adicionales incluyen tensioactivos tales como polisorbatos, por ejemplo, "Tween 20" y "Tween 80," y plurónicos tales como F68 y F88 (ambos disponibles en BASF, Mount Olive, N.J.), ésteres de sorbitán, lípidos (p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas y fosfatidiletanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides tales como colesterol y agentes quelantes, tales como EDTA, zinc y otros cationes adecuados de este tipo.

20 [0071] Además, una composición de la invención puede incluir opcionalmente uno o más ácidos o bases. Ejemplos no limitativos de ácidos que se pueden usar incluyen los ácidos seleccionados del grupo que consisten en: ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico y combinaciones de los mismos. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, sin limitación, bases seleccionadas del grupo que consisten en: hidróxido sódico, acetato sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, acetato amónico, acetato de potasio, fosfato sódico, fosfato potásico, citrato sódico, formiato sódico, sulfato de sodio, sulfato de potasio, fumarato de potasio y combinaciones de los mismos.

25 [0072] La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la función del excipiente, las necesidades de dosificación de los componentes del agente activo y las necesidades particulares de la composición. Típicamente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina a través de la experimentación rutinaria, es decir, preparando composiciones que contienen diferentes cantidades del excipiente (variando de baja a alta), examinando la estabilidad y otros parámetros y determinando después el intervalo en el que se logra el rendimiento óptimo sin efectos adversos significativos.

30 [0073] Generalmente, no obstante, el excipiente estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 98% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 95% en peso del excipiente. En general, la cantidad de excipiente presente en una composición de ibudilast de la invención se selecciona de las siguientes: al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o incluso 95% en peso.

35 [0074] Estos excipientes farmacéuticos precedentes, junto con otros excipientes, se describen en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), the "Physician's Desk Reference", 52.sup.nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998), y Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3.sup.rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

50 Otro activos

[0075] Una formulación (o kit) conforme a la invención puede contener, además de ibudilast, uno o más agentes activos adicionales eficaces para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas progresivas. Preferiblemente, el agente activo posee un mecanismo de acción diferente del de ibudilast. Tales activos incluyen las combinaciones para el dolor catalogadas en la solicitud estadounidense n°: 20060160843, al igual que los ingredientes activos reconocidos para el tratamiento de las enfermedades objetivo. Tales ingredientes activos se puede encontrar catalogados en el FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005, The Merck Manual, 18th edition, 2007, and The Merck Manual of Medical Information 2003.

60 [0076] Las cantidades de dosificación proporcionadas anteriormente se entienden como meras directrices; la cantidad precisa de un agente activo secundario que se va a administrar durante la terapia combinada con ibudilast se ajustará, por supuesto, en consecuencia y dependerá de factores tales como la población de pacientes a la que va destinada, el síntoma de la enfermedad neuropática progresiva o condición particular que se va a tratar, las

sinergias potenciales entre los agentes activos administrados, y similares, y será fácilmente determinada por un experto en la técnica en base a la orientación proporcionada en la presente.

Formulaciones de administración prolongada

5 [0077] Preferiblemente, las composiciones se formulan para mejorar la estabilidad y ampliar la vida media de ibudilast. Por ejemplo, ibudilast se puede administrar en una formulación de liberación prolongada. Las formulaciones de liberación prolongada o controlada se preparan mediante la incorporación de ibudilast a un portador o vehículo tal como liposomas, polímeros impermeables no reabsorbibles tales como copolímeros de etilenvinil acetato y copolímeros HytreL.RTM., polímeros hinchables tales como hidrogeles o polímeros reabsorbibles tales como colágeno y ciertos poliácidos o poliésteres tales como los usados para hacer suturas reabsorbibles. Adicionalmente, ibudilast puede estar encapsulado, adsorbido por portadores particulados o asociado a éstos. Ejemplos de portadores particulados incluyen los derivados de polímeros de polimetil metacrilato, al igual que micropartículas derivadas de poli(lactidas) y poli(lactida-Co-glicólidas), conocidas como PLG. Véase, por ejemplo, 10 JJeffery *et al.*, Pharm. Res. (1993) 10:362-368; and McGee *et al.*, J. Microencap. (1996). 15

Formas de administración

20 [0078] Las composiciones de ibudilast descritas en este caso abarcan todos los tipos de formulaciones y, en particular, aquellos que se adecúan a la administración intratecal o sistémica. Formas de dosificación orales incluyen comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, suspensiones orales, emulsiones, granulados y gránulos. Formulaciones alternativas incluyen aerosoles, parches transdérmicos, geles, cremas, pomadas, supositorios, polvos o liofilizados que se pueden reconstituir, así como líquidos. Ejemplos de diluyentes adecuados para reconstituir composiciones sólidas, por ejemplo, antes de la inyección, incluyen agua bacteriostática para inyección, 5% de dextrosa en agua, 25 solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, solución salina, agua esterilizada, agua desionizada y combinaciones de las mismas. Con respecto a las composiciones farmacéuticas líquidas, se contemplan soluciones y suspensiones. Preferiblemente, una composición de ibudilast de la invención es una composición adecuada para la administración oral.

30 [0079] Volviendo ahora a las formulaciones de administración oral, se pueden hacer tabletas por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios o aditivos. Las tabletas comprimidas se preparan, por ejemplo, comprimiendo en una máquina adecuada para hacer tabletas los ingredientes activos en forma suelta, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un ligante (p. ej., povidona, gelatina, celulosa de hidroxipropilmetil), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (p. ej., glicolato de almidón de sodio, 35 povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) y/o tensioactivo o agente de dispersión.

[0080] Las tabletas moldeadas se hacen, por ejemplo, mediante el moldeado en una máquina adecuada para hacer tabletas de una mezcla de compuestos en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas se pueden revestir o marcar opcionalmente, y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos, usando, por ejemplo, celulosa de hidroxipropilmetil en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas pueden estar provistas opcionalmente de un recubrimiento, tal como una película delgada, un recubrimiento de azúcar o un revestimiento entérico para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sean el estómago. Los procesos, el equipamiento y los fabricantes subcontratados para fabricar pastillas y cápsulas son bien conocidos en la técnica. 45

[0081] Las formulaciones para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los ingredientes activos, generalmente en una base aromatizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto y pastillas que comprenden los ingredientes activos en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

50 [0082] Una composición farmacéutica para la administración tópica también se puede formular como pomada, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, spray, aerosol o aceite.

[0083] Alternativamente, la formulación puede ser en forma de parche (p. ej., un parche transdérmico) o vendaje, tal como una venda o esparadrapo impregnado con ingredientes activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. Las formulaciones tópicas puede incluir adicionalmente un compuesto que realza la absorción o la penetración de los ingredientes a través de la piel u otras áreas afectadas, tal como bisabolol de dimetilsulfóxido, ácido oleico, miristato de isopropilo, y D- limonena, por nombrar algunos. 55

[0084] Para las emulsiones, la fase oleosa está constituida por ingredientes conocidos de manera conocida. Mientras que esta fase puede comprender meramente un emulsionante (conocido también como un emulgente), es deseable que comprenda una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa y/o un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. Juntos, el/los emulsionante/s con o sin estabilizador/es componen la llamada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o grasa componen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase oleaginosa dispersa de las formulaciones en crema. Ejemplos de emulgentes y estabilizadores de emulsión incluyen Tween 60, Span 80, 65 alcohol cetostearílico, alcohol de miristilo, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

[0085] Las formulaciones para la administración rectal suelen ser en forma de supositorio, con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

5 [0086] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal suelen tener la forma de un supositorio, tampón, crema, gel, pasta, espuma o pulverización.

[0087] Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras. Tales formulaciones suele administrarse por inhalación rápida a través del pasaje nasal, por ejemplo, desde un contenedor del polvo que se mantiene próximo a la nariz. Alternativamente, una formulación para la administración nasal puede ser en forma de líquido, por ejemplo, un spray nasal o gotas nasales.

15 [0088] Las formulaciones atomizables para su inhalación pueden ser en forma de polvo seco (p. ej., adecuado para la administración mediante un inhalador de polvo seco) o, alternativamente, pueden ser en forma líquida, por ejemplo, para su uso en un nebulizador. Los pulverizadores para la administración de una solución en aerosol incluyen el AERx.TM. (Aradigm), el Ultravent® (Mallinkrodt) y el Acorn II® (Marquest Medical Products). Una composición de la invención también se puede administrar usando un inhalador de dosis medida (MDI) presurizado por ejemplo, el inhalador de dosis medida Ventolin®, que contiene una solución o suspensión de una combinación de fármacos según se describe en este caso en un propulsor de líquido farmacéuticamente inerte, por ejemplo, un clorofluorocarbono o fluorocarbono.

[0089] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas adecuadas para su inyección, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas.

25 [0090] Las formulaciones parenterales de la invención pueden estar contenidas opcionalmente en contenedores sellados unidos o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en estado liofilizado que sólo requiera la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de los tipos descritos previamente.

[0091] Una formulación de la invención también puede ser una formulación de liberación prolongada, de manera que cada uno de los componentes farmacológicos se libere o absorba lentamente en el tiempo, cuando se compara con una formulación de liberación no prolongada. Las formulaciones de liberación prolongada pueden emplear formas profarmacológicas del agente activo, sistemas de administración del fármaco de liberación retardada tales como liposomas o matrices poliméricas, hidrogeles o fijación covalente de un polimérico tal como polietilenglicol al agente activo.

40 [0092] Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de la invención pueden incluir opcionalmente otros agentes convencionales en las técnicas farmacéuticas y en los tipos particulares de formulación que se emplean, por ejemplo, para formas de administración oral, la composición para la administración oral también puede incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes o agentes aromatizantes.

Kits

45 [0093] También se proporciona en este documento un kit que contiene al menos una composición combinada de la invención, acompañada por instrucciones de uso.

[0094] Por ejemplo, en los casos en los que cada uno de los fármacos se administra en forma de dosificación individual o separada, el kit comprende ibudilast además de cada uno de los fármacos que forman la composición de la invención, junto con instrucciones de uso. Los componentes farmacológicos se pueden empaquetar de cualquier manera adecuada para la administración, siempre y cuando el embalaje, cuando se considera junto con las instrucciones para la administración, indica claramente la manera en la que se deben administrar cada uno de los componentes farmacológicos.

55 [0095] Por ejemplo, para un kit ilustrativo que comprende ibudilast y gabapentina, el kit se puede programar para cualquier período de tiempo apropiado, tal como por día. Por ejemplo, para el día 1, un kit representativo puede comprender unidos tanto de ibudilast como de gabapentina. Si cada uno de los fármacos se debe administrar dos veces al día, entonces el kit puede contener, para el día 1, dos filas de formas de dosificación unitaria tanto de ibudilast como de gabapentina, junto con las instrucciones para los tiempos de administración. Alternativamente, si unos o varios de los fármacos tiene un tiempo o cantidad de dosificación unitaria de administración en comparación con los otros elementos farmacológicos de la combinación, entonces esto se reflejaría en el embalaje y las instrucciones. Según lo anterior, se pueden prever varias formas de realización fácilmente, y por supuesto dependería de la combinación particular de fármacos, además de ibudilast, empleados para el tratamiento, sus formas de dosificación correspondientes, dosificaciones recomendadas, población de paciente a la que va dirigido y similares. El embalaje puede ser de cualquier forma empleada comúnmente para el empaquetado de fármacos, y

puede utilizar cualquier número de características tales como colores diferentes, retractilado, empaquetado resistente a la manipulación, blísteres, desecantes y similares.

Ejemplos

5

Ejemplo 1

10

15

[0096] Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo de Fase II utilizando ibudilast en pacientes con esclerosis múltiple. Durante el año 1, los pacientes se trataron con 0 mg de tid (placebo), 10 mg de tid o 20 mg de tid de ibudilast; durante el año 2, los pacientes con placebo fueron aleatorizados para recibir bien 10 mg de tid bien 20 mg de tid de ibudilast (los pacientes con 10 mg de tid o 20 mg de tid durante el primer año del estudio continuaron con esa dosis durante el segundo año). Se hizo un escáner de MRI de referencia dos semanas antes del tratamiento. Se evaluaron los cambios en el volumen cerebral sobre una base anual con escáneres de MRI posteriores. Los escáneres de MRI se realizaron cada dos meses en el periodo de 2 años para valorar los cambios en las lesiones en T1 y T2. Los resultados desde el primer año del estudio de 2 años se resumen en la tabla 1 que se muestra a continuación:

Tabla 1

Medida de resultados	valor p (pbo vs. 60 mg/día)
Tasa anual de recaídas: pbo – 0,8, 60 mg – 0,6 (completadores) pbo - 0.9, 60 mg - 0.7 (ITT)	0,0752 0,1106
Tiempo hasta primera recaída (ITT,): Número medio para 60 mg > 1 year Número medio para pbo - 244 días	0,0438
% de sujetos sin exacerbación durante 1 año (ITT): pbo - 41 %, 60 mg - 56.1 %	0,033
EDSS (% empeoraron) (ITT): pbo - 30%, 60 mg – 21,4%	0,1771
IDSS (AUC de cambio de EDSS de referencia): pbo: -0,05, 60 mg: -0,24 (completadores) pbo: -0,05, 60 mg: -0,16 (ITT)	0,0365 0,1761
Progresión de discapacidad (empeoraron ≥ 1,0 en EDSS durante 4 meses) (ITT): pbo - 8%, 60 mg - 4%	0,334

20

Ejemplo 2 (no según la invención)

25

[0097] A un modelo animal de rata para la enfermedad de Alzheimer se le administró ibudilast y se consiguió una mejora en la función cognitiva para el grupo de animales a los que se les estaba administrando ibudilast, lo cual indica que este modelo podría ser efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en seres humanos.

Ejemplo 3

30

[0098] Se administra ibudilast a un modelo animal para esclerosis múltiple progresiva y se consigue una mejora en los resultados funcionales para el grupo de animales al que se le está administrando ibudilast, lo cual indica que este modelo podría ser eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva.

Ejemplo 4 (no según la invención)

35

[0099] Se administra ibudilast a un modelo animal para la enfermedad de Parkinson y se consigue una mejora en la locomoción para el grupo de animales al que se le está administrando ibudilast, lo cual indica que este modelo podría ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 5

[0100] La Tabla 2 que aparece más adelante muestra que la puntuación de progresión de incapacidad (mayor o igual a 1,0 puntos de aumento en la puntuación de la escala de estado de incapacidad expandida (EDSS) durante 4 meses consecutivos, (véase Kurtzke JF (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". Neurology 33 (11): 1444-52.) era menos probable en los pacientes que recibieron MN-166 durante 24 meses que en aquéllos que recibieron el fármaco durante 12 meses (p=0,026). Los valores p en 24 meses fueron: activo por 2 años (agrupación de los grupos con dosis de 30 mg y 60 mg) vs. placebo a activo (p=0,0264); 60 mg vs. placebo a activo (p=0,0516), y 30 mg vs. placebo a activo (p=0,0832). La pérdida de volumen cerebral en MRI ha mostrado que se corresponde con la progresión y la incapacidad clínica en pacientes con EM. Estos resultados concuerdan con un efecto neuroprotector potencial de MN-166 en pacientes con EM recurrente.

Tabla 2

Progresión de incapacidad				
Periodo de tiempo	Placebo a Activo		30 mg	60 mg
	(N=100)		(N=94)	(N=98)
1 Año	8 (8,0%)		5 (5,3%)	4 (4,1%)
2 Años	(a 30 mg/d)	(a 60 mg/d)	10 (10,6%)	10 (10,2%)
	8/51 (15,7%)	13/49 (26,5%)	p=0,0832	p=0,0516
	21/100 (21 %)		20/194 (10.4%)	
			p=0,0264	

Ejemplo 6

[0101] La Tabla 3 muestra un análisis doble ciego de los datos de MRI desde el primer año de tratamiento del ensayo clínico de Fase II de dos años de MN-166 en esclerosis múltiple (EM). El análisis mostró que MN-166 disminuyó la formación de agujeros negros (lesiones cerebrales permanentes que se cree que indican la muerte de nervios del cerebro) en las imágenes por resonancia magnética (MRI) de pacientes con EM. Los datos demostraron que un régimen de dosificación de 60 mg/día de MN-166 redujo significativamente la proporción del nuevo aumento de gadolinio en T1 o nuevas lesiones identificadas en T2 en el mes dos del estudio que evolucionó a agujeros negros persistentes en el mes 10 en comparación con el placebo (RR 0,63, p=0,011). El tratamiento con un régimen de dosificación de 30 mg/día de MN-166 mostró una tendencia hacia el riesgo reducido de evolución de lesiones nuevas a agujeros negros persistentes en comparación con el placebo (RR 0,735, p=0,074). De los 292 pacientes que recibieron placebo (n=100), 30 mg/día de MN- 166 (n=94) o 60 mg/día de MN-166 (n=98), 72 de los pacientes tratados con placebo, 64 de los pacientes que recibieron 30 mg/día de MN-166 y 56 de los pacientes que recibieron 60 mg/día de MN-166 tuvieron nuevas lesiones en el mes dos del estudio. Las proporciones de lesiones nuevas evolucionando hacia agujeros negros persistentes fue de 0,24, 0,20 y 0,16 en los grupos de tratamiento con placebo, 30 mg/día de MN-166 y 60 mg/día de MN-166, respectivamente. El riesgo relativo (RR) de evolución de nuevas lesiones hacia agujeros negros persistentes fue significativamente inferior (RR 0,63; p=0,011) en pacientes con EM tratados con 60 mg/día de MN-166 y tendió a ser inferior (RR 0,735; p=0,074) en pacientes tratados con 30 mg/día de MN-166 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

[0102] El estudio es el resultado de un análisis aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de los datos de MRI del año 1 con administración de MN- 166. Las MRIs se recogieron bimestralmente durante el periodo de tratamiento de un año y se reevaluaron de manera doble ciego para este nuevo análisis. Los criterios de valoración predefinidos para esta evaluación fueron el índice de evolución de nuevas lesiones hacia agujeros negros persistentes y las lesiones remielinizadas. Los criterios de valoración estadísticos predefinidos fueron el índice de evolución de nuevas lesiones (NL) hacia agujeros negros persistentes (PBH) y lesiones remielinizadas (RL). El nuevo aumento de gadolinio en T1 o las nueva lesiones en T2 se definieron como NL en la primera MRI en estudio del mes 2. Lesiones que eran hipointensas e inactivas en el mes 10 se definieron como PBH. Lesiones hipointensas en el mes 2 o 4 que eran isointensas en el mes 10 fueron RL. El riesgo relativo (RR) de evolución de NL a PBH y RL por paciente se analizó usando un modelo lineal general con el término de error de la distribución de Poisson.

[0103] En conjunto, los beneficios para los pacientes con esclerosis múltiple de la administración de ibudilast extendida (al menos durante dos años) incluyen, pero de forma no limitativa, la prolongación del tiempo para una recurrencia (un promedio de aproximadamente 130 días comparado con los pacientes no tratados), probabilidad disminuida de progresión de incapacidad prolongada (una reducción en el índice de aproximadamente 50% en comparación con los pacientes tratados durante menos de dos años), reducción de la pérdida del volumen cerebral y reducción de la conversión de lesiones agudas en agujeros negros persistentes.

Tabla 3

Reducción de la formación de agujeros negros persistentes (PBH)			
Parámetro	Grupos de tratamiento		
	Placebo	30 mg/día	60 mg/día
# Pacientes con lesiones nuevas en el mes 2	72	64	56
Proporción media de lesiones evolucionando a PBH	0,24	0,20	0,16
Proporción media de lesiones evolucionando a PBH	0,17	0,08	0,04
Riesgo relativo (para evolución a PBH) vs. placebo	-	0,74	0,63
Valor p	-	0,074	0,011

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para aliviar los efectos negativos de una enfermedad neurodegenerativa progresiva en un paciente humano, donde el paciente padece esclerosis múltiple progresiva primaria o progresiva secundaria.
- 10 2. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad neurodegenerativa del paciente ha progresado más allá de la esclerosis múltiple recurrente-remitente.
- 15 3. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde el método comprende la administración de ibudilast o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes o una vez al mes.
- 20 4. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la administración por vía oral de ibudilast o de una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la administración de ibudilast o de la sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 30 mg a 240 mg diarios.
6. Ibudilast o una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el método comprende la administración de ibudilast o de una sal derivada del mismo farmacéuticamente aceptable durante 1-2 años.

Figura 1

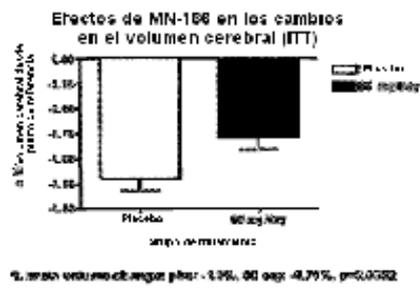


Figura 2

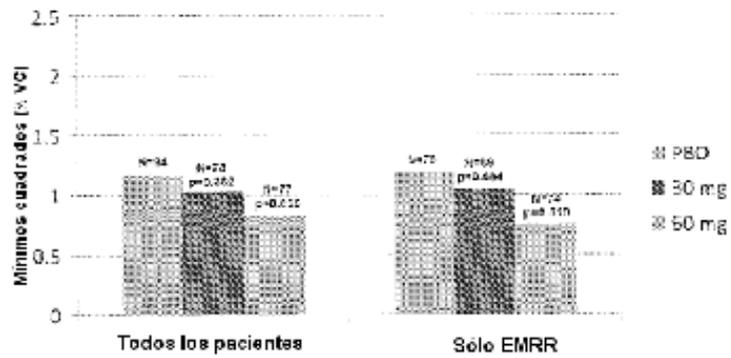


Figura 3

